

ERGEBNISSE
DER HYGIENE BAKTERIOLOGIE
IMMUNITÄTSFORSCHUNG UND
EXPERIMENTELLEN
THERAPIE

FORTSETZUNG DES JAHRESBERICHTS
ÜBER DIE ERGEBNISSE DER IMMUNITÄTSFORSCHUNG

UNTER MITWIRKUNG HERVORRAGENDER FACHLEUTE

HERAUSGEGEBEN VON

PROFESSOR DR. **WOLFGANG WEICHARDT**
ERLANGEN

FÜNFTER BAND

MIT 18 ZUM TEIL FARBIGEN TEXTABBILDUNGEN



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1922

ISBN-13: 978-3-642-90549-0 e-ISBN-13: 978-3-642-92406-4
DOI: 10.1007/ 978-3-642-92406-4

Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung
in fremde Sprachen, vorbehalten.

Copyright 1922 by Julius Springer in Berlin.
Softcover reprint of the hardcover 1st edition 1922

Zur Einführung.

Der Umfang unserer Ergebnisse ist in diesem Jahre größer als in den Vorjahren geworden.

Eine Reihe in dem Vordergrund des Interesses stehender Fragen wurde wiederum behandelt:

Zunächst hat R. Pfeiffer das Influenzaproblem übersichtlich dargestellt. Eine genaue Besprechung der bisher erschienenen Influenzaliteratur stammt von P. Hübschmann. Hierzu gehört noch die Übersicht über die Encephalitis lethargica von W. Gottstein, die aus technischen Gründen nicht anschließend gebracht werden konnte.

Die eingehendste Darstellung des neuesten Standes der Anaphylaxieforschung, welche bisher wohl verfaßt wurde, hat R. Doerr für diesen Band geschrieben. Besonders ist dabei die vollständige Berücksichtigung der Weltliteratur wertvoll.

Eine Orientierung des aktuellen Gebietes der Proteinkörpertherapie und der unspezifischen Therapie überhaupt unter dem Gesichtswinkel der Leistungssteigerung hat sich als vereinheitlichendes Prinzip überaus praktisch erwiesen und ist vom Herausgeber unter Berücksichtigung der verschiedensten Organsysteme durchgeführt worden. Die Zusammenstellung von M. Claus stellt einen Versuch dar, die ungeheuer angeschwollene Literatur der Proteinkörpertherapie nach bestimmten Gesichtspunkten zu ordnen.

Die Serodiagnostik der Syphilis hat T. Baumgärtel in fachmännischer Weise übersichtlich behandelt, die Theorie, Methodik und Fehlerquellen der Weil-Felixschen Reaktion G. Wolff.

Das wichtige Milzbrandkapitel bearbeitete K. Poppe in einer eingehenden Darstellung der „neuen Ergebnisse der Milzbrandforschung und Milzbrandbekämpfung“. H. Zeiß bespricht die neuere Literatur über das Bacterium vulgare (Proteus) Hauser. O. Solbrig gibt eine Übersicht über die im Osten beobachteten Kriegsseuchen.

Eine bemerkenswerte Darstellung sozial-hygienischer Fürsorgebestrebungen stammt aus der Feder von E. G. Dresel.

Erlangen, im Dezember 1921.

Der Herausgeber.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
I. Pfeiffer , Geh. Med. Rat Prof. Dr. R., Das Influenzaproblem	1
II. Huebschmann , Prof. Dr. P., Die Ätiologie der Influenza. Eine kritische Studie	19
III. Doerr , Prof. Dr. R., Die Anaphylaxieforschung im Zeitraume von 1914—1921	71
IV. Weichardt , Prof. Dr. Wolfgang, Die Leistungssteigerung als Grundlage der Proteinkörpertherapie	275
V. Claus , Dr. Martin, Über unspezifische Therapie, mit beson- derer Berücksichtigung der Proteinkörpertherapie	329
VI. Gottstein , Dr. Werner, Die Encephalitis lethargica	394
VII. Baumgärtel , Dr. Traugott, Die Serodiagnostik der Syphilis im Lichte der neueren Forschung	475
VIII. Wolff , Dr. Georg, Die Theorie, Methodik und Fehlerquellen der Weil-Felixschen Reaktion	532
IX. Poppe , Dr. K., Neue Ergebnisse der Milzbrandforschung und Milzbrandbekämpfung	597
X. Zeiß , Dr. Heinz, Das Bacterium vulgare (Proteus) Hauser .	698
XI. Solbrig , Geh. Reg. und Med.-Rat Dr. O., Übersicht über die bei uns beobachteten „Kriegs“-seuchen, im besonderen die Bekämpfungsmaßnahmen	751
XII. Dresel , Prof. Dr. E. G., Sozialhygienische Fürsorgebestrebungen	791
Namenregister	868
Sachregister	891
Generalregister	899

I. Das Influenzaproblem.

Von

R. Pfeiffer-Breslau.

Beinahe drei Jahre sind seit dem Ausbruch der letzten Influenzapandemie verflossen und es sieht so aus, als ob die Seuche nunmehr ihrem Erlöschen nahe ist. Es ist jetzt an der Zeit, die Schlußfolgerungen zu ziehen, die sich aus den so überaus zahlreichen Untersuchungen über die Ätiologie und Epidemiologie der Influenza ergeben. Als im Sommer 1918, scheinbar unvermittelt, in fast ganz Europa ziemlich gleichzeitig die Influenza zu pandemischer Verbreitung anschwell, durfte man erwarten, daß nunmehr mit Leichtigkeit dank den großen Fortschritten der Bakteriologie und ihren Methoden alle Unsicherheiten und Zweifel zur Lösung gelangen würden, welche seit der Entdeckung des Influenzabazillus während der großen Pandemie der Jahre 1889—1892 noch nicht restlos geklärt waren. Diese Erwartungen haben sich nur zum Teil erfüllt, das Influenzaproblem hat in mannigfacher Hinsicht den rastlosen Bemühungen der Bakteriologen getrotzt, und neue Zweifel sind zu den früher entstandenen hinzugekommen.

Ich werde in erster Linie die Frage der Bedeutung des Influenzabazillus für die Ätiologie der pandemischen Grippe zu erörtern haben und später die Forschungen kritisch beleuchten, welche ein ultravisibles filtrierbares Virus annehmen.

Nach der Entdeckung der Influenzabazillen durch R. Pfeiffer hatte die große Mehrzahl der Bakteriologen und Kliniker sich für deren ätiologische Bedeutung im Sinne R. Pfeiffers ausgesprochen. Nur vereinzelte Stimmen waren laut geworden, welche diese Auffassung bekämpften, wohl hauptsächlich deshalb, weil auch nach dem Erlöschen der Influenzaepidemie Bazillen streng hämoglobinophiler Natur bei Kranken und gelegentlich auch bei scheinbar Gesunden nachgewiesen werden konnten. Vor allem waren es die Befunde Schottmüllers und Jochmann bei Keuchhusten und bei Masernbronchopneumonien, welche diese Autoren in bezug auf die ätiologische Bedeutung der Influenzabazillen stutzig machten. Im gleichen Sinne wirkte die Beobachtung, daß bei Ausbrüchen kleinerer, klinisch wie Influenza verlaufender Grippeepidemien die Influenzabazillen vielfach vermißt wurden. Gegen diese Bedenken hatte R. Pfeiffer betont, daß es einerseits auch bei Influenza ebenso wie bei anderen genauer studierten Seuchen Fälle geben müsse, die als Influenzaträger

zu deuten wären und die den so überaus zarten und widerstandslosen Seuchenkeim von einer Pandemie bis zur anderen im Menschen hinüberretten. Andererseits wies er darauf hin, daß unter dem klinischen Bilde der ansteckenden Grippe ätiologisch differente Krankheiten vereinigt werden, die durch andere Erreger als die Influenzabazillen, z. B. durch Pneumokokken oder den *Micrococcus catarrhalis* hervorgerufen werden und von der echten pandemischen Influenza abgetrennt werden müssen.

Wenn wir einen Mikroorganismus als Erreger einer Seuche ansprechen wollen, so müssen die bekannten Kochschen Forderungen erfüllt sein. Inwiefern trifft dies für den Influenzabazillus zu? In allen Ländern, in denen die Pandemie ätiologisch untersucht wurde, wurden von zahlreichen Bakteriologen die Pfeifferschen Bazillen in einem mehr oder weniger großen Prozentsatz der Grippefälle nachgewiesen. Aus Spanien, der Schweiz, England, Nord- und Südamerika liegen positive Befunde in großer Zahl vor; aber der Nachweis der Influenzabazillen gelang nicht in allen Influenzafällen, und es gab Autoren, die trotz aller Bemühungen nur negative Untersuchungsergebnisse aufzuweisen hatten, und die deshalb, wie z. B. Mandelbaum, Graetz und Schottmüller mit Bestimmtheit erklärten, der Influenzabazillus sei nicht der Erreger der letzten Pandemie, sondern dürfe nur die Bedeutung eines Sekundärerregers beanspruchen, der deshalb häufig gefunden würde, andererseits besonders beim Ausbruch der Epidemie vielfach tatsächlich gefehlt habe. Mandelbaum kam auch für die vorletzte Influenzaepidemie zu den gleichen Schlußfolgerungen, indem er darauf hinwies, daß die Influenzabazillen nicht im Anfang der Pandemie, sondern erst im Jahre 1891 entdeckt wären. Das ist irrig, denn ich habe bekanntlich die Influenzabazillen in Kirchnerschen aus dem Jahre 1889 stammenden Präparaten bei Nachfärbung in enormen Mengen gefunden und photographiert. Auffällig ist es jedenfalls, daß im Sommer 1918 die positiven Influenzabefunde an vielen Orten recht spärlich waren, während das Prozentverhältnis der Influenzabazillennachweise schon im Winter 1918 stark in die Höhe ging. Wie sind diese Beobachtungen zu erklären? Ich möchte annehmen, daß verschiedene Momente hier zusammengewirkt haben. Es hat wohl zum Teil an dem untersuchten Material gelegen und zum Teil auch an der Untersuchungstechnik. Autoren wie Mandelbaum, Benda, Graetz, die vorwiegend negative Ergebnisse hatten, haben wesentlich Sektionsmaterial verarbeitet. Wir wissen jetzt, daß die Influenza an sich das Leben in nur geringem Maße bedroht, und daß der tödliche Ausgang wesentlich auf Komplikationen zu beziehen ist, besonders auf sekundären Pneumonien, die durch sehr verschiedentliche Erreger, Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken bedingt sein können, und bei denen die eigentlichen Erreger, welche ihnen den Weg in den Organismus eröffnet haben, dann mehr oder weniger stark zurückgedrängt, ja ganz überwuchert werden. Auch die Oellersche Theorie, wonach gerade bei den klinisch typischen, stürmisch verlaufenden Grippeinfektionen die eigentlichen Erreger durch die bakteriolytischen Prozesse, die im Organismus sich abspielen, rasch vernichtet werden und deshalb dem bakteriologischen Nachweis entgehen, hat manches für sich. Ich selbst kann über eine eigene noch nicht publizierte, hierher gehörige Beobachtung berichten. In der Nähe von Breslau ereignete sich der erste Ausbruch der Influenza in einem russischen Gefangenenlager in Waldenburg, wo in einem Gefangenenlazarett innerhalb 24 Stunden nach Einschleppung der Influenza

von 34 Insassen 14 typisch erkrankten. Bei dem sofortigen Besuch entnahm ich von 4 Fällen den eitrigen Auswurf und konnte bei dreien schon durch die mikroskopische Untersuchung den typischen Influenzabazillenbefund in der mir aus der früheren Epidemie wohlbekannten Massenhaftigkeit der Erreger feststellen. Ich fand auch die Leiche eines Gefangenen vor, der ganz akut wenige Stunden vorher an der Infektion zugrunde gegangen war. Bei der Sektion fand sich starkes Lungenödem, aus den Bronchien quollen eitrig aussehende Tröpfchen, in denen ebenso wie auf der Trachealschleimhaut mikroskopisch nur spärliche, auch durch Züchtung identifizierte Influenzabazillen nachgewiesen wurden, daneben aber außerordentlich zahlreiche kleinste gramnegative Kügelchen, die manchmal wie feinste einschmelzende Stäbchen erscheinen, und die ich für absterbende in Bakteriolyse befindliche Influenzabazillen halten möchte. Ganz ähnlich aussehende Gebilde konnte Prausnitz im Peritoneum des Meerschweinchens, in welches er Influenzabazillenreinkultur injiziert hatte, nachweisen.

Aber auch, wenn man den Auffassungen Oellers nicht zustimmt, ist ein positives Ergebnis bei Untersuchungen von Grippeerkrankungen nicht in allen Fällen zu erwarten. Wenn schon beim Typhus, dessen Erreger verhältnismäßig widerstandsfähig und leicht züchtbar sind, die bakteriologischen Untersuchungen trotz aller darauf verwendeten Mühe häufig genug ergebnislos bleiben, so wird dies bei den so überaus empfindlichen Influenzabazillen doppelt leicht eintreten. Auch die Art der Züchtung wird von wesentlicher Bedeutung sein. Verwendung ungeeigneter Nährböden dürfte manches negative Ergebnis erklären. Wenn z. B. in Hamburg zur gleichen Zeit Graetz so gut wie vergeblich auf Influenzabazillen fahndete, während Olsen in der überwiegenden Mehrzahl der untersuchten Grippefälle über absolut typische, meinen Beschreibungen aus dem Jahre 1891 durchaus entsprechende Befunde zu berichten hatte, so wird dies doch schwerlich auf tatsächliche Unterschiede des Krankenmaterials zu beziehen sein, sondern dürfte durch Differenzen der Untersuchungstechnik seine Erklärung finden.

Wichtig ist zunächst der Zeitpunkt der Untersuchung. Nach den übereinstimmenden Berichten zahlreicher Untersucher ist die Chance, die Erreger bei akuten Influenzafällen aufzufinden, in den frühesten Stadien des Infektionsprozesses besonders groß. Es sollten daher in erster Linie frische Fälle geprüft werden. Auch die Auswahl geeigneten Untersuchungsmaterials ist bedeutungsvoll, da die Influenzabazillen zwar häufig genug in der Nasenhöhle und in dem Rachen sich ansiedeln, in der Regel aber als Prädilektionsstelle die Schleimhaut der Trachea und der Bronchien bevorzugen. Von derartigen Erwägungen geleitet, hat Fromme, um aus den tieferen Partien auf einfache Art und Weise Untersuchungsmaterial zu erhalten, Blutagarplatten von frischen Influenzafällen anhusten lassen mit dem Erfolg, daß die positiven Befunde erheblich größer waren als bei der Aussaat von Rachenabstrichen. Bei Untersuchungen von Sektionsfällen ist es wichtig, nicht aufs Geradewohl irgend eine Partie herauszugreifen, sondern diejenigen Stellen auszuwählen, bei denen der Infektionsprozeß noch möglichst frisch ist. Da die Influenzainfektion mit Vorliebe auf der Bronchialschleimhaut sich manifestiert, ist die mikroskopische und kulturelle Aussaat der aus den durchschnittlichen Bronchien herausquellenden Sekrettröpfchen besonders aussichtsvoll. Wichtig ist es auch, Sektionen möglichst

früh nach dem Tode vorzunehmen, um das Absterben der Influenzabazillen zu verhüten. Unerlässlich ist ferner die Vorschrift, das entnommene Untersuchungsmaterial sofort auf geeignete Nährböden zu bringen. So zeigte Löwenhardt, daß Rachenabstriche von typischen und frischen Influenzafällen, wenn sie direkt am Krankenbett ausgesät werden, 91% positive Resultate ergaben. 4—6 Stunden später sank das Ergebnis auf 30,4%, um nach 24 Stunden auf 0% zu fallen. Auch die Benutzung geeigneter Nährböden ist von großer Wichtigkeit und es scheint nach Olsens Untersuchungen der Agargehalt eine wesentliche Rolle zu spielen insofern, als das Wachstum auf sehr festem 3% Blutagar entweder ganz ausblieb oder doch sehr kümmerlich wurde.

Es wird nun zunächst zu erörtern sein, inwieweit der bakteriologisch festgestellte Nachweis von Influenzabazillen bei Grippefällen der Kochschen Forderung entspricht, ob von einem regelmäßigen und auch ausschließlichen Auftreten dieser merkwürdigen Bakterien bei Influenzakranken die Rede sein kann. Die Beantwortung dieser Frage wird für unsere Stellungnahme, ob meine Bazillen als die Erreger der pandemischen Grippe anzusprechen sind, von großer Wichtigkeit sein. Ich möchte zunächst mich auf die Untersuchungen stützen, die seit nunmehr 3 Jahren in meinem Institut unter meiner andauernden Kontrolle angestellt worden sind und auf die ich deshalb besonderen Wert lege. Sie sind enthalten in Arbeiten von Leichtentritt, Loewenhardt und in einer noch nicht publizierten Arbeit von Preuß. In Breslau zeigte der Verlauf der Influenzagraphisch dargestellt drei Höhepunkte, deren erster in den Juli 1918, deren zweiter nach tiefer aber kurz dauernder Remission in die Monate Oktober und November fiel, in welchem Monat die höchste Spitze der Epidemiekurve erreicht wurde, während sie im Dezember stark absank. Es kam nun eine fast das ganze Jahr 1919 einnehmende Intermission und eine erneute beträchtliche Rekurdenscenz im Februar und März 1920. Seitdem ist von einer eigentlichen Epidemie im ganzen letzten Jahr nicht mehr die Rede gewesen. Sporadische Fälle von Influenza sind unzweifelhaft noch vorgekommen, aber eine stärkere Häufung derselben war nicht mehr zu konstatieren. In dem ersten Teil der Epidemie im Jahre 1918 wurden in eingesandten Sputis von klinisch Influenzakranken die Influenzabazillen in 60% nachgewiesen, meist in sehr großen Mengen, oft fast in Reinkultur. Bei 36 Sektionen wurden in 24 Fällen in den Lungen Influenzabazillen gefunden und zwar meist in sehr großen Massen so gut wie in Reinkultur, vor allem in den eitrigen Pfröpfen der Bronchien, aber auch in dem Exsudat typisch broncho-pneumonischer Veränderungen. Das Prozentverhältnis der Influenzabazillenbefunde bei Grippe stieg dann während des Jahres 1920 und der Frühjahrsepidemie 1921 auf mehr als 76%. Wichtig für die richtige Bewertung dieser Zahlen ist die Tatsache, daß alle Fälle nur einmal untersucht wurden, daß also das hier mitgeteilte Prozentverhältnis sicherlich nur Minimal-Werte repräsentiert. Es ist anzunehmen, daß bei wiederholten Untersuchungen das Prozentverhältnis der positiven Influenzabazillenbefunde noch eine erhebliche Steigerung erfahren haben würde.

Ganz ähnliche Werte sind in Deutschland auch von anderen zuverlässigen Autoren berichtet worden, von Uhlenhuth und Messerschmidt, von Olsen, von Neufeld und Papamarku und anderen mehr. Ich darf es mir versagen, die sehr zahlreichen Arbeiten einzeln zu erwähnen mit Rücksicht darauf, daß sie in der sorgfältigen und kritischen Zusammenstellung von Hübsch-

mann ausführlich besprochen werden. Auch im Auslande, in Spanien, in der Schweiz, in Frankreich, in England, in Nord- und Südamerika ist das Prozentverhältnis der Influenzabazillenbefunde bei Influenzafällen ganz ähnlich gewesen. Wir haben also mit der Tatsache zu rechnen, daß auf der ganzen bewohnten Erdoberfläche das Auftreten der Influenza mit dem Nachweis der Influenzabazillen in 60—70% aller untersuchten Fälle parallelgegangen ist, und das spricht meiner Ansicht nach ganz außerordentlich für engste Beziehungen zwischen pandemischer Grippe und Pfeifferschen Bazillen. Man könnte einwenden, daß die Influenzabazillen zugleich mit dem noch unbekanntem wahren Infektionsstoff der Influenza übertragen und durch dessen Wirkung so begünstigt würden, daß sie nunmehr leicht nachweisbar werden und oft auch in großen Massen, ja in Reinkulturen, in den pathologischen Sekreten auftreten. Das würde der Auffassung entsprechen, wie sie in Deutschland beispielsweise von Mandelbaum, Seeligmann, Kruse tatsächlich vertreten wird. Manche Autoren gehen so weit, den Influenzabazillen fast jede pathogene Bedeutung abzusprechen und sie als harmlose Epiphyten auf den anderweitig erkrankten Schleimhäuten zu betrachten. Das ist nun unzweifelhaft unrichtig. Den Influenzabazillen kann die Dignität als echte Infektionserreger für den Menschen unter keinen Umständen abgesprochen werden. Meine Untersuchungen bei der Epidemie der Jahre 1891 und 1892, die von bedeutenden Bakteriologen und pathologischen Anatomen bestätigt worden sind, und die in der jetzigen großen Pandemie in zahlreichsten Befunden eine einwandfreie Begründung gefunden haben, beweisen, daß die Influenzabazillen beim Menschen Erreger eitriger Katarrhe auf der Schleimhaut des Respirationstraktus sind, daß ihnen die Fähigkeit zukommt, abwärts wandernd auch im Lungengewebe selbst sich einzunisten und dort charakteristische Bronchopneumonien zu erzeugen. Auch in die Pleura gelangen sie gelegentlich und rufen dort Empyeme hervor. Eine allgemeine Infektion septikämischen Charakters pflegen sie nicht zu erzeugen. In der Regel ist das Blut der Influenzakranken kulturell steril. Nur in Ausnahmefällen ist es hier und da gelungen, die Influenzabazillen in während des Lebens entnommenen Blutproben nachzuweisen, und bei Sektionen sind sie nicht so ganz selten in der Milz, aber auch im Gehirn durch Kulturen nachgewiesen worden, also an Stellen, wo sie nur durch das zirkulierende Blut hingebracht sein können. Die hier kurz dargestellte pathogene Wirkung der Influenzabazillen wird aber für den Skeptiker den Schluß auf ihre Rolle als ätiologisches Agens des Influenzaprozesses nicht ohne weiteres rechtfertigen. Man hat eingewendet, daß ja auch andere Infektionserreger bei der Grippe in einem hohen Prozentsatz der Fälle nachgewiesen werden können, Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken, *Micrococcus catarrhalis*, und es lag nahe, ihnen deshalb dieselbe Bedeutung wie den Influenzabazillen zuzusprechen. Das ist tatsächlich geschehen in der bekannten Hypothese Sahlis, der von einem komplexen Influenzavirus spricht, also annimmt, daß diese eigenartige Seuche nicht durch einen Erreger allein, sondern durch ein Gemisch verschiedener sich gegenseitig unterstützender Mikroben hervorgerufen würde. Man wird sich schwer entschließen können, diese Sahlische Vorstellung als berechtigt anzuerkennen; sie widerspricht zu sehr den Kenntnissen, die bei allen anderen Infektionskrankheiten gewonnen wurden.

Es besteht aber auch zwischen den Influenzabazillen und den sonstigen bei der Grippe gefundenen bakteriellen Mikroorganismen eine ganz wesentliche Differenz. Pneumokokken, Streptokokken, Staphylokokken sind so gut wie ubiquitär, d. h. sie finden sich in weitester Verbreitung auf den Schleimhäuten gesunder und kranker Menschen, ja sie gehören direkt zu den normalen Bewohnern des Respirationstraktus. Gilt das auch für die Influenzabazillen? Es fehlt nicht an Autoren, welche das behaupten. Wie aber liegen diese Dinge in Wirklichkeit? Wir können uns über diese Verhältnisse nur durch lang fortgeführte und sorgfältige Untersuchungen an zahlreichen gesunden und an beliebigen anderen Krankheiten leidenden Menschen ein Urteil bilden. Für die Schlußfolgerungen aus derartigen Feststellungen sind die Erfahrungen über das Verhalten anderer Krankheitserreger entsprechend zu berücksichtigen; wissen wir doch, daß bei Diphtherie, bei Typhus, Paratyphus, bei der Meningitis cerebrospinalis und anderen infektiösen Krankheiten mit der Existenz mehr oder weniger zahlreicher Bazillenträger und auch sogenannter Dauerausscheider zu rechnen ist, so daß der Nachweis von echten Diphtherie- und Typhusbazillen bei scheinbar gesunden Menschen die Bakteriologen in der Beurteilung ihrer ätiologischen Bedeutung für Diphtherie und Typhus nicht mehr beirrt.

Die ersten Schritte auf dem hier angegebenen Wege hat Scheller in seiner bakteriologischen Bearbeitung einer lokalen Influenzaepidemie in Königsberg während der Jahre 1906—1907 getan. Er zeigte, daß während der Höhe des Seuchenausbruches die Influenzabazillen mit größter Regelmäßigkeit bei den Grippekranken, aber auch in einem erheblichen Prozentsatz bei scheinbar Gesunden und an anderen Infektionen, z. B. Lungentuberkulose leidenden Menschen, nachzuweisen waren, daß aber mit dem Abflauen der Epidemie diese positiven Befunde immer spärlicher wurden und nach deren Verlöschen schließlich wieder ganz verschwanden. Während der jetzigen Pandemie berichten Uhlenhuth und Messerschmidt, daß sie bei 100 gesunden Menschen stets vergeblich auf Influenzabazillen gefahndet haben. Auch Loewenhardt kam bei Untersuchungen der Rachenabstriche von 62 gesunden Menschen zu gleichfalls völlig negativem Resultat, nur bei 2 Personen wuchsen in angelegten Kulturen die Influenzabazillen und hier handelte es sich um Individuen, die beide in naher Beziehung zu Influenzafällen standen und beide am Tage nach der Probeentnahme an typischer Influenza erkrankten. Also normale Bewohner der Nasen- und Rachenhöhle sind die Influenzabazillen keinesfalls.

Gibt es aber Influenzabazillenträger? Loewenhardt hat diese Frage in den Kreis seiner Untersuchungen gezogen. Er fand bei klinisch nicht an Grippe Erkrankten, im Sputum von Lungentuberkulose, im Rachenabstrich und im Auswurf anderer Erkrankungen der Atmungsorgane in der Zeit vom Januar 1918 bis Ende März 1919 Influenzabazillen bei etwa 26% der Fälle. In dem Jahr April 1919 bis Ende März 1920 sank dies Verhältnis trotz des Fortbestandes der Influenzaepidemie auf 7%. Diese Untersuchungen sind dann von Preuß weiter fortgeführt worden für das Jahr vom 1. April 1920 bis März 1921. In der ersten Hälfte dieses Zeitraumes, welcher noch unter dem Einflusse der starken Exazerbation der Influenza im Frühjahr 1920 stand, wurden 116 Menschen, die angeblich die Grippe nicht gehabt haben, kulturell auf Influenzabazillen untersucht mit 7% positiver Ergebnisse, in der zweiten Jahreshälfte 42 Menschen, ohne einen einzigen Influenzabazillenbefund. Eine Vorstellung über die Häufig-

keit der Influenzabazillendauerausscheider gibt folgende Zusammenstellung. Im ersten Halbjahr fand Preuß bei 108 Menschen, die anamnestic im Laufe der Pandemie an Grippe erkrankt gewesen waren, noch bei 15,7% Influenzabazillen, in der zweiten Jahreshälfte bei 60 Untersuchungen nur noch in 5%. Loewenhardt und Preuß sind also in voller Übereinstimmung mit Scheller zu dem Ergebnis gelangt, daß während des Herrschens der Grippeepidemie Bazillenträger relativ häufig aufzufinden sind, während ihre Anzahl bei dem allmählichen Abklingen des Seuchenausbruches sehr rasch zurückgeht. Zu den hier genannten Dauerscheidern gehören auch die nicht seltenen Grippefälle, bei denen es zu einer chronischen Infektion der Bronchien mit Influenzabazillen kommt und im Anschluß daran zu destruktiven Prozessen, vor allem zu Bronchiektasien, wie sie in der Breslauer Kinderklinik durch Leichtentritt und Bossert beschrieben worden sind und bei denen monatelang Reinkulturen der Influenzabazillen in dem eitrigen Auswurf entleert werden.

Nun ist von Schottmüller, Jochmann und Seeligmann mit Nachdruck betont worden, daß Influenzabazillen nicht allein bei der Grippe, sondern auch mit großer Regelmäßigkeit bei anderen Erkrankungen, vor allen Dingen bei Masern auftreten. Auf der Höhe einer Grippeepidemie hätten solche Befunde an sich nichts auffälliges, dagegen würden sie in den grippefreien Zwischenzeiten zwischen den einzelnen Epidemien schwerer verständlich sein. Wie liegen nun die Dinge in Wirklichkeit? Preuß hat 37 Fälle von Masern nach der bei uns üblichen Methodik untersucht, davon lagen 24 im Wenzel-Hancke-Krankenhaus der Stadt Breslau mit Null-Befunden von Influenzabazillen. Die übrig bleibenden 13 Kinder waren in der hiesigen Universitätskinderklinik untergebracht und ergaben 3 mal Influenzabazillenbefund. Es ist aber darauf hinzuweisen, daß zur selben Zeit in dieser Klinik die oben erwähnten chronischen Influenzafälle mit Bronchiektasienbildung lagen, so daß die Möglichkeit einer Übertragung der Influenzabazillen innerhalb des Krankenhauses nicht von der Hand zu weisen ist. Völlig negativ war das Untersuchungsergebnis bei 5 scharlachkranken Kindern.

Ziehen wir das Fazit aus allen diesen mühevollen und über ein gewaltiges Material sich erstreckenden Untersuchungen, so müssen wir unzweifelhaft zu der Auffassung gelangen, daß sie der Hypothese einer ubiquitären Verbreitung des Pfeifferschen Bazillus nicht günstig sind. Sie würden aber ihre volle Erklärung finden unter der Annahme, daß die Influenzabazillen die Ursache der Influenza sind. Auch nicht eine Tatsache spricht gegen diese Annahme. Der ersten Kochschen Forderung dürfte demnach Genüge geleistet sein.

Wichtiger noch war die Erfüllung der zweiten Kochschen Forderung, die Erzeugung der Krankheit beim Menschen mit Reinkulturen von Influenzabazillen. Derartige Versuche sind in größerem Umfange wie es scheint bisher noch nicht durchgeführt worden. Ich selbst habe wegen des schweren Verlaufs vieler Influenzafälle mich gescheut, kostbares Menschenmaterial für derartige Experimente zu verwenden. Es muß auch von vornherein auf gewisse prinzipielle Schwierigkeiten aufmerksam gemacht werden. Während des Herrschens einer Influenzaepidemie würden auch positive Ergebnisse einer experimentellen Infektion mit Influenzabazillen nicht allzu viel beweisen, da, wie Uhlenhuth mit Recht betont, die Möglichkeit einer Spontaninfektion niemals mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Andererseits ist zu erwägen, daß Kulturen nach dem Aufhören

der Epidemie eine längere Fortzüchtung auf künstlichen Nährböden durchgemacht haben werden. Etwaige negative Ergebnisse von Menschenversuchen haben mit der nahe liegenden Spontanabschwächung zu rechnen und sind deshalb nicht ohne weiteres verwertbar. Wirklich beweisend wären allerdings positive Übertragungen. In der Literatur finden sich nun nur sehr spärliche Übertragungsversuche der Influenzabazillen auf Menschen, die im wesentlichen ergebnislos verlaufen sind, was aber nach den hier dargelegten Erwägungen gegen deren ätiologische Bedeutung für die Influenza nichts beweist. Einer Erwähnung verdient wohl der schon mehrfach zitierte Fall des pathologischen Anatomen Kretz, der in epidemiefreier Zeit sich durch ein in seinen Händen zerbrechendes Reagenzglas mit Influenzareinkulturen infizierte, und an einer typischen, am darauffolgenden Tage zum Ausbruch gelangenden schweren Influenza erkrankte.

Unter diesen Verhältnissen mußte es nahe liegen, die Lösung der Frage nach der Erregerart der Influenzabazillen im Tierexperiment zu suchen. Leider erwiesen sich die gewöhnlichen Laboratoriumstiere als ungeeignet, weil einer Infektion mit Influenzabazillen unzugänglich, wenn sie auch gegen die Endotoxine dieser Mikroorganismen eine deutliche Empfänglichkeit aufwiesen. Nur bei Affen gelang es mir schon 1892, echte fieberhafte Infektionen von der Schleimhaut der Nasenhöhle aus zu erzeugen. Aber die Zahl dieser Versuche war aus begreiflichen Gründen nur klein. Ein großer Fortschritt ist neuerdings erreicht worden durch die Affenexperimente von Cecil und Blake, die ich, da ich ihnen eine grundlegende Wichtigkeit zuerkenne, etwas ausführlicher darstellen muß. Die Autoren gingen von einer Influenzareinkultur aus, welche sie aus einem Emyem, das sich im Anschluß an eine Influenzapneumonie eines Kindes entwickelt hatte, herauszüchteten. Die Kultur war bei Beginn der Versuche 6 Wochen auf künstlichen Nährböden fortgezüchtet und erwies sich für die Maus selbst in großen Dosen bei intraperitonealer Einspritzung als avirulent; sie machten, um die Virulenz zu steigern, 11 Passagen durch weiße Mäuse und dann durch 13 Affen. Reichliche Mengen junger Influenzabazillenkulturen wurden intraperitoneal injiziert, nach 6—8 Stunden wurde das bazillenhaltige Exsudat entnommen, auf Blutplatten ausgesät und am nächsten Tage auf neue Passagetierte übertragen. Es gelang so, die Virulenz der Influenzabazillen für beide Tierstämme sehr beträchtlich zu steigern; bemerkenswert ist der Hinweis der Autoren, daß die so gewonnene Erhöhung der Infektiosität bei Fortzüchtung auf künstlichen Nährböden wieder sehr rasch verloren ging, was zur Beurteilung negativer Ergebnisse mit Reinkulturen am Menschen berücksichtigt werden muß. Für die nun zu besprechenden eigentlichen Versuche an Affen wurde entweder das bazillenreiche Peritonealexsudat der Passageaffen oder auch aus diesen Exsudaten gezüchtete ganz junge Influenzabazillenkulturen auf Blutagar oder Blutbouillon verwendet. Die Infektion der ersten zwölf Affen erfolgte dadurch, daß ein in die Influenzabazillenreinkultur eingetauchter Wattebausch einmal in jedes Nasenloch und in die Mundhöhle eingeführt wurde oder auch durch Einträufeln kleiner Mengen einer Blutbouillonkultur in dieselben Körperöffnungen mit Hilfe einer Pipette. Die Infektion manifestierte sich schon nach einer 3—5stündigen Inkubation. Die Versuchstiere zeigten eine mehr oder weniger starke Prostration, wobei die Affen manchmal flach mit geschlossenen Augen und ganz benommen auf dem Boden

des Käfigs lagen, öfter auch ihre Hände gegen den Kopf preßten als ob sie heftiges Kopfweh hätten. Die Autoren betonen, daß ähnliche Symptome bei ihren zahlreichen Infektionsversuchen zur Erzeugung von Pneumo- und Streptokokkenpneumonie bei Affen niemals beobachtet wurden. Bei den Influenzaafften trat dann Niesen, Augenblinzeln und Nasenreiben auf. Nach 24 Stunden wurde Sekretion aus der Nase beobachtet, die anfangs spärlich und schleimig, weiterhin mehrfach profuser und schleimig-eitrig wurde. Die mikroskopische Untersuchung dieses Sekretes ergab bei einigen Fällen ungeheuerere Massen von Influenzabazillen, bei anderen war der Bazillenbefund spärlicher oder konnte auch ganz fehlen. Nach 24—48 Stunden zeigte häufiger Husten, daß die Infektion auch Trachea und Bronchien ergriffen hatte. Bei der Autopsie solcher Tiere fand sich der Influenzabazillus auf der Trachealschleimhaut entweder in Reinkultur, oder in Mischung mit Mundhöhlenbakterien. Das Fieber war wenig ausgeprägt und nicht charakteristisch. Das Blutbild wies in dieser Periode mehrfach eine ausgesprochene Leukopenie auf. Als Komplikationen wurden beobachtet bei 5 Affen eitrig-entzündungen der Nebenhöhlen der Nase. Die Autopsie ergab Schwellung und Rötung der Schleimhaut mit eitrigem Exsudat, in dem 3mal Influenzabazillen in außerordentlicher Anzahl, 2mal ganz rein gefunden wurden, während in 2 Fällen mikroskopisch neben anderen Bakterien nur spärliche, nicht züchtbare Influenzabazillen gesehen wurden. Zwei Affen dieser Versuchsreihe bekamen am 3. und 4. Krankheitstage eine klinisch ausgesprochene Bronchopneumonie, in einem 3. Fall wurde erst bei der Sektion eine wenig ausgedehnte Pneumonie gefunden. Die kulturelle und mikroskopische Untersuchung der erkrankten Lungen ergab Reinkulturen der Influenzabazillen, die hauptsächlich in den Sekreten der feinen Bronchien, aber auch in den Exsudaten innerhalb der Alveolen nachgewiesen wurden. In einer zweiten Versuchsreihe wurden 10 Affen intratracheal mit Influenzareinkulturen infiziert. In der ersten Hälfte der Fälle wurden große Dosen des Infektionsmaterials verwendet. Es resultierte 3mal Tracheobronchitis und Bronchopneumonie, 1mal Tracheobronchitis allein, und 1mal Bronchitis und Bronchopneumonie. In einem Fall entstand gleichzeitig eine Influenza-Perikarditis und Influenza-septikämie. Cecil und Blake betrachten mit Recht diese Versuche, weil zu outriert, als nicht recht beweisend und deshalb injizierten sie den nächsten 5 Affen nur je 1 ccm der Influenzazkultur in die Trachea. Es gelang ihnen, auch mit diesen relativ geringen Dosen 3mal typische Bronchopneumonie und 1mal eine Tracheobronchitis zu erzeugen, während ein Tier gesund blieb.

In dieser ganzen Serie der intratrachealen Infektionsversuche wurden in Luftröhre und Lungen die Influenzabazillen, wenn die Tiere auf der Höhe der Krankheit getötet wurden, in Reinkultur ohne Beimischung fremder Bakterien nachgewiesen, während die Züchtungen bei den später nach Ablauf der Infektion getöteten Tieren negativ ausfielen. Es zeigt sich also, daß die Erreger beim Abklingen der Infektion sehr rasch verschwinden und ferner erscheint mir wichtig, daß nur in Fällen, wo die Influenzainfektion in dem obersten Teil des Respirationstraktus von der Nasenhöhle aus begann (1. Versuchsserie) auch andere Mikroorganismen der abwärts schreitenden Entzündung folgend, in tiefere Partien hineingelangen.

Betrachtet man die hier dargestellten Versuche kritisch, so sprechen sie unzweifelhaft dafür, daß die Influenzabazillen imstande sind, bei Affen eine

richtige Infektion zu erzeugen, deren ganzer Verlauf, deren klinische und anatomische Befunde eine ausgesprochene Ähnlichkeit mit der Influenza des Menschen aufweisen; die Kürze der Inkubationszeit, die schweren Allgemeinerscheinungen, die fortschreitende eitrige Entzündung der Nase und ihrer Nebenhöhlen, der Trachea, der Bronchien bis zur Ausbildung von Bronchopneumonien, die in ihrem ganzen Verhalten der beim Menschen vorkommenden durch Influenzabazillen bedingten spezifischen Bronchopneumonie entsprechen, sind die markantesten Züge. Es ist bemerkenswert, daß bei diesen Affenversuchen auch die wechselnden bakteriellen Befunde der menschlichen Influenza sich widerspiegeln. Bald erscheinen die Influenzabazillen in kolossalen Massen, bald sind sie spärlich und können ganz fehlen; bald sind sie in Reinkultur vorhanden, in anderen Fällen wieder mit anderen Bakterien vermischt, welche als normale Bewohner der Nase und des Rachens bekannt sind. Sehr wichtig ist ferner die auch von Blake und Cecil gebührend hervorgehobene Tatsache, daß eben nur die Influenzabazillen derartige echte Infektionen bei Affen auszulösen imstande waren, während Pneumo- und Streptokokken dazu sich nicht als befähigt erwiesen.

Seit der großen Influenzaepidemie der Jahre 1889—92 hat die bakteriologische Methodik durch die Entdeckung der spezifischen serodiagnostischen Reaktionen eine große Bereicherung erfahren. Es war selbstverständlich, daß die neuen Methoden bei dem letzten pandemischen Auftreten der Grippe von zahlreichen Autoren herangezogen wurden für die Diagnose der Seuche, aber auch für die Frage nach der Erregernatur der verschiedenen bei Influenzafällen gezüchteten Mikroorganismen. Leider sind die so gewonnenen Resultate vielfach recht widersprechender Natur. Während Neufeld und Papamarku, Levinthal, Sobernheim, Fromme, Fürst mit einer gewissen Regelmäßigkeit in dem Serum der Influenzakranken und Rekonvaleszenten Agglutinine für den Influenzabazillus nachweisen konnten, waren andere Autoren weniger glücklich. Die hier zu überwindenden Schwierigkeiten bestehen in der ausgesprochenen Neigung der Influenzabazillen zur Spontanagglutination, aber auch darin, daß die Sera scheinbar gesunder, anamnestisch influenzafreier Personen nicht so selten recht ausgesprochene Agglutination zeigen.

Nach Bieling sind auch nicht alle Stämme der Influenzabazillen für Agglutinationsversuche gleich geeignet. Er unterscheidet mono- und polyvalente Rassen und rät, sich nur der letzteren für die Prüfung des Agglutinationstiters der Sera zu bedienen; jedenfalls sind wir noch weit davon entfernt, eine serodiagnostische Reaktion zu besitzen, die mit der Vidalschen Probe bei Typhus vergleichbar wäre. Dieses Urteil gilt auch für die Komplementbindung.

In bezug auf die Morphologie und Biologie des Influenzabazillus hat uns die letzte Epidemie nicht allzu viel Neues gelehrt. Es verdient aber hervorgehoben zu werden, daß in den letzten Monaten nach dem Erlöschen der Seuche bei den Nachzüglern der Epidemie auffällig oft atypische Stämme in meinem Institut gefunden wurden, die in langen Fäden wuchsen, manchmal in Reinkulturen direkt monströse relativ kolossale Formen aufwiesen, wie sie etwa den bekannten Involutionsformen des Pestbazillus entsprechen, und die wohl mit den seinerzeit von mir als PseudoInfluenzabazillen benannten Formen identisch sind. Was sie zu bedeuten haben, ist noch nicht völlig klar. In meinem Institut gelang ihre künstliche Erzeugung auf Blutagar, der mit gewissen Salzen, z. B. Natrium

citricum in bestimmtem Prozentverhältnis versetzt worden war. Andererseits glückte es vielfach, wenn auch nicht regelmäßig, atypische Stämme auf guten Nährsubstraten in typische Formen umzuwandeln. Man könnte daran denken, in dieser nun hervortretenden Neigung der Influenzabazillen zur Degeneration den Ausdruck einer Schädigung zu erblicken, welche die Bazillen in dem durch das Überstehen der Epidemie modifizierten Menschenmaterial erleiden.

Für die Züchtung der Influenzabazillen bildet der Lewinthsche Nährboden unzweifelhaft einen großen Fortschritt. Er erscheint den anderen Blutnährböden mit bezug auf die Wachstumsenergie nicht allein ebenbürtig, sondern direkt überlegen und hat den Vorteil der Durchsichtigkeit.

Welcher Komplex des Hämoglobins für das Wachstum der Influenzabazillen notwendig ist, ist auch noch zweifelhaft. Es scheint aber die Entscheidung sich dahin zu neigen, daß, wie ich schon anfangs annahm, die eisenhaltige Komponente des Hämoglobinmoleküls hierbei wesentlich ist.

Während die Influenzabazillen auf Methämoglobinnährböden fast ebensogut gedeihen wie auf Oxyhämoglobin, wachsen sie auf Hämin und Hämatin nur in Symbiose mit gewissen Bakterienarten, deren wachstumsfördernde Eigenschaft für die Influenzabazillen schon seit langem bekannt ist. Auf Hämatoporphyrin, welches ein eisenfreies Derivat des Hämoglobins darstellt, blieb bemerkenswerterweise das Wachstum der Influenzabazillen völlig aus, auch in Gegenwart begünstigender Bakterienarten. Ob die Hypothese Olsens berechtigt ist, wonach die für das Wachstum der Influenzabazillen wesentliche Eigenschaft des Hämoglobins und seiner Derivate auf deren katalytischen Funktionen beruht, ist allerdings zweifelhaft. Die Tatsache, daß Blutfarbstoffe niederer Tiere, welche kein Eisen enthalten, aber trotzdem eine ausgesprochene Oxydasereaktion geben, für das Wachstum der Influenzabazillen unwirksam sind, spricht entschieden für die wichtige Bedeutung des Eisenkerns im Hämoglobinmolekül. Es scheint, daß unter bestimmten Verhältnissen ein wenn auch kümmerliches Wachstum der Influenzabazillen auch ohne Hämoglobin eintreten kann, aber nur bei Gegenwart gewisser Bakterienarten, von denen sich die Shiga- und Diphtheriebazillen als besonders wirksam erwiesen. Sie ermöglichten nicht allein im lebenden Zustande in Mischkultur, sondern auch abgetötet dem Nährboden beigemischt, die Entwicklung von Influenzokolonien, die aber dann sehr atypisch aussahen, höchst kümmerlich gedeihen und nur durch wenige Generationen überimpfbar blieben. Ein naheliegender Einwand konnte gegen diese Versuche erhoben werden. Die benutzten Nährböden waren mit Fleischwasser hergestellt, welches ja stets mehr oder weniger Hämoglobinfarbstoff gelöst enthält. Es konnten daher in dem fertigen Agar kleine aus dem Fleischwasser stammende Mengen von Hämoglobinderivaten enthalten sein, welche für sich allein zu einer Entwicklung der Influenzabazillen ungenügend wären, bei Gegenwart der oben genannten Bakterienarten dagegen ein wenn auch geringes Wachstum ermöglichen. Ich habe daher durch Kalkbrenner Versuche anstellen lassen, diesen Einwand zu entkräften, und es ist diesem Autor tatsächlich gelungen, auf Agar, der unter Verzicht auf Fleischwasser mit reinem destilliertem Wasser hergestellt war, durch Zusatz von Diphtheriebazillen Influenzawachstum zu erzielen; allerdings ist auch diesem Resultat gegenüber der weitere Einwand möglich, daß vielleicht das dem Nährboden zugesetzte Pepton Spuren von Hämoglobin-

derivaten erhalten habe. Die Asche der Diphtheriebazillen selbst erwies sich als völlig eisenfrei.

Es ist nun an der Zeit, einen kurzen Blick zu werfen auf diejenigen Arbeiten, welche die Existenz eines ultravisiblen, filtrierbaren Virus als primäres ätiologisches Agens der Influenza erweisen wollen. Von vornherein unterliegen auch derartige Versuche denselben kritischen Bedenken, auf die ich schon bei Infektionsversuchen an Menschen mit Influenzareinkulturen hingewiesen habe. Selbst positive Übertragungsergebnisse sind während der Dauer einer Influenzaepidemie mit Rücksicht auf die Spontaninfektionen nur mit größter Vorsicht zu bewerten; andererseits hängt bei der individuell wechselnden Empfindlichkeit der Versuchsmenschen die Beweiskraft negativer Resultate vor allen Dingen ab von der Zahl der der Infektion ausgesetzten Personen. Ferner ist mit der Möglichkeit zu rechnen, daß die oben beschriebenen winzig kleinen Entwicklungszustände der Influenzabazillen unter Umständen die Filter passieren könnten.

An sich lag der Gedanke, bei der Influenza nach einem ultravisiblen Virus zu suchen, besonders deshalb nahe, weil im Beginn der Epidemie die Influenzabazillenbefunde hie und da nicht den Erwartungen der Bakteriologen entsprechen wollten. Da die Influenza wohl unzweifelhaft durch Tröpfcheninfektion sich verbreitet, mußte das Virus in wirksamer Form in den Sekreten des Respirationstraktus nachweisbar sein. Nicolle und Lebaillly injizierten daher bakterienfreie Filtrate von Grippeputum subkutan und riefen bei 2 Personen Grippeerscheinungen hervor, während merkwürdigerweise 2 andere Menschen nach intravenöser Injektion des Filtrats gesund blieben. Wenn auch Nicolle mit Recht eines großen Ansehens in Bakteriologenkreisen sich erfreut, so ist doch die Zahl seiner Versuche viel zu klein, um irgend einen bindenden Schluß zu erlauben. Das Blut Grippekranker erwies sich in den Versuchen Nicolles und Lebaillys auch bei intravenöser Einspritzung als unwirksam. Zu dem gleichen negativen Ergebnis kam Moreschi, während Du jaric de la Riv i é re durch subkutane Einverleibung filtrierten Grippeblutes nach einer Inkubation von 3 bis 4 Tagen leichte Grippeerscheinungen beschrieb. Mehr dem natürlichen Infektionsmodus entsprechend sind Inhalationsexperimente mit Filtraten aus Sputum und Lungensaft, wie sie Selter, Kruse, Leschke, Keegan, Schmidt, Dörr, Uhlenhuth, Moreschi, Friedberger und Konitzer u. a. anstellten. Über positive Ergebnisse derartiger Versuche berichtet nur Selter (zwei sehr anfechtbare Versuche) und Leschke. Leschke ging so vor, daß er Grippeputum und Lungensaft von Grippepneumonien durch Berkefeld oder Chamberland filtrierte und die so erhaltenen Filtrate teils unverdünnt, teils mit Aszitesflüssigkeit vermischt bebrütete und schließlich in fein zerstäubtem Zustande mehrere Minuten lang inhalieren ließ. Er beschreibt, daß es ihm gelungen wäre, nach zahlreichen negativen Versuchen endlich im September 1918, also noch während der Dauer der Influenzaepidemie drei klinisch typische Fälle nach kurzer Inkubationsdauer hervorzurufen, von denen dann zwei sekundäre Übertragungen auf in der Krankenpflege beschäftigte Personen zustande kamen. Hier liegt der Gedanke nahe genug, daß zufällige Spontaninfektionen die Versuchsergebnisse gefälscht haben. Über die angeblich positiven Übertragungsversuche des Japaners Y a m a n u c h i kann ich mich nicht äußern, da es mir nicht gelungen ist, dieser Veröffentlichung habhaft zu werden. Jedenfalls stützt sich die Hypothese

von dem filtrablen Virus der Influenza zur Zeit auf ein recht kleines, der Kritik wenig standhaltendes Versuchsmaterial und ihre Bedeutung wird sehr erschüttert durch die zahlreichen negativen Experimente der anderen Autoren, unter denen ich besonders Friedberger und Schmidt hervorheben möchte. Friedberger und Konitzer haben bei 26 Versuchsmenschen, die sie mehrfach wiederholt Filtrate von Sputum und Lungensaft schwerer Grippefälle inhalieren ließen, niemals irgend eine Erkrankung hervorrufen können. Besondere Bedeutung darf man auch den sehr zahlreichen und überaus gewissenhaft durchgeführten Versuchen Schmidts zuerkennen, besonders deshalb, weil sie auf bis dahin nicht genügend berücksichtigte Irrtumsmöglichkeiten hinweisen. So zeigte Schmidt, daß auch blinde Kontrollinhalationen mit einfacher Kochsalzlösung bei Menschen, die im Glauben waren, Filtrate von Grippe- und Schnupfensekreten zu inhalieren, in einem erheblichen Prozentsatz allerdings harmlose Schnupfenfälle verursachten, die also durch richtige Suggestion entstanden. Andererseits fand er, daß Filtrate, die nach Inhalation zu schweren fieberhaften Erkrankungen unter grippeähnlichen Symptomen Veranlassung gaben, durch *Stroptococcus viridans* infiziert waren. Diese Keime mußten das Filtrat passiert haben. Ihr kultureller Nachweis wurde durch Spezialnährböden gesichert, während die gewöhnlich benutzten Nährsubstrate im Stich ließen. Jedenfalls vermochte Schmidt sich von der Existenz eines filtrablen Virus bei der Influenza nicht zu überzeugen.

Ebensowenig beweisend erscheinen Übertragungsversuche mit Influenzafiltraten auf Tiere. Fejes berichtet über positive Resultate nach subkutaner Injektion von Sputumfiltraten bei 4 Affen. Die Tiere erkrankten nach einer Inkubation von 3—4 Tagen mit hohem Fieber und gingen sämtlich am 9., 11., 22. und 13. Tage nach der Impfung zugrunde. Bei den Leichenuntersuchungen fanden sich als wesentlichste Veränderungen zahlreichste Blutungen in allen möglichen Organen, auf der Pleura, im mediastinalen Bindegewebe, in den Nieren, im Peritoneum, auf der Dura mater und auch auf der gesamten Schleimhaut des Digestionstraktus. Die parenchymatösen Organe zeigten trübe Schwellung. Weder das Krankheitsbild, noch auch die pathologischen Veränderungen haben demnach irgend welche Ähnlichkeit mit den entsprechenden Verhältnissen der menschlichen Influenza. Da 4 Kontrollaffen, die mit auf 45° erhitzten Influenzafiltraten gespritzt wurden, gesund blieben, so glaubt Fejes ein filtrables Virus nachgewiesen zu haben, welches Affen unter dem Bilde einer hämorrhagischen Sepsis tötet. Für Kaninchen und Schweine entbehrten die Filtrate jeder pathogenen Wirkung. Die Fejeschen Versuche stehen im Widerspruch mit den vorwiegend negativen Ergebnissen, welche beim Menschen, der doch für Influenza voraussichtlich viel empfänglicher ist als der Affe, bei subkutaner Einverleibung von Influenzasputumfiltraten erzielt wurden. Olitski und Gates behaupten innerhalb der ersten 24—36 Stunden der Grippeerkrankung in den Filtraten des Spülwassers der Nasenhöhle und des Rachens ein Virus gefunden zu haben, welches in die Trachea von Kaninchen eingespritzt, typische pathogene Wirkungen ausübt, die sich wesentlich in auffälliger Leukopenie des Blutes und bei den nach 24—48stündiger Krankheitsdauer getöteten Tieren in hämorrhagischer und ödematöser Beschaffenheit der Lungen manifestierte. Die so erzeugte Krankheit ließ sich in zahlreichen Passagen von Kaninchen zu Kaninchen übertragen. Das Virus erwies sich als in hohem

Grade glyzerinbeständig. Auch diesen Mitteilungen gegenüber wird eine gewisse Vorsicht am Platze sein, da die Krankheitsbilder, die Olitski und Gates bei ihren Tieren beobachteten, mit der menschlichen Influenza kaum etwas gemein haben.

Das hier supponierte filtrable Virus der Influenza ist nun angeblich auch von verschiedenen Autoren mikroskopisch gesehen worden und zwar soll es sich in Form winzig kleiner gramnegativer Körnchen darstellen. Derartige Körnchen beschreibt Leschke in ungeheurer Masse im Ausstrich von Bronchialsekret bei akuten Todesfällen, ebenso in Schnittpräparaten der Lunge, am dichtesten in der Wand der Bronchiolen, der Venen und ihrer Umgebung. Auch Binder und Prell haben derartige Körnchenhaufen in den Lungenschnitten gesehen, die sie für Mikroorganismen halten und mit dem Namen Aenigmoplasma der Influenza bezeichnen. Als erster hat Angerer über positive Kulturversuche berichtet. Er impfte weiße Ratten mit Grippeauswurf, tötete sie nach einiger Zeit, filtrierte ihr Blut, setzte es zu Traubenzuckerbouillon hinzu und sah dann im Brutschrank in diesen so hergestellten Gemischen leichte opaleszierende Trübungen entstehen, die aus feinsten, in lebhafter Molekularbewegung befindlichen Körnchen bestanden. Ähnliche Kulturen erhielt er auch aus bakterienfreiem, filtriertem Herzblut und Lungensaft von Grippeleichen und aus dem Blute Grippekranker. Leschke züchtete ähnliche feinste Körnchen in Filtraten von Grippeauswurf und Lungensaft, die teils unverdünnt, teils mit Aszitesflüssigkeit gemischt, bebrütet wurden. Angeblich positive Züchtungen sind ferner in England von Bradford, Bashford, Wilson, Gibson, Bowman, Connor mitgeteilt worden, und zwar soll die Kultur des Virus nach der Methode von Noguchi aus Blut-, Sputum-, Pleuraexsudat- und Zerebrospinalflüssigkeitsfiltraten gelungen sein. Es scheint aber, als ob es sich hier wesentlich, wie Arkwright nachgewiesen hat, um Verunreinigungen mit kleinen grampositiven Kokken gehandelt hat, die durch irgendwelche Versuchsfehler hineingelangt sind. Was die Körnchenhaufen anbelangt, die Leschke, Binder und Prell in Schnittpräparaten von Lungen und Leschke auch im Ausstrich von Bronchialsekret akuter Todesfälle gesehen haben, so ist daran zu denken, daß es sich möglicherweise um dieselben feinsten körnchenartigen Degenerationszustände der Influenzabazillen gehandelt hat, auf die ich früher schon hingewiesen habe. Es ist immerhin auffallend, daß Prell selbst in einer Fußnote seiner Arbeit mit der Möglichkeit rechnet, daß seine Aenigmoplasmen nichts anderes als atypische Influenzabazillen sein könnten. Die Trübungen in den Kulturen von Angerer und Leschke, welche beide Autoren auf das Wachstum ihres filtrierbaren Virus zurückführen, erklären sich als feinste Eiweißniederschläge, eine Auffassung, die auch von Arkwright vertreten und die durch die Versuche Olsens gestützt wird, wonach die gleichen Trübungen auch in mit Filtraten normalen Menschenblutes hergestellten Kulturen auftreten.

Wenn man die hier in aller Kürze erwähnten Arbeiten über ein filtrables Virus der Influenza mit kritischen Augen betrachtet, so fällt das Unbestimmte und Widersprechende in den Angaben auf. Beweisende Kraft wird man ihnen deshalb schwerlich zusprechen dürfen. Jedenfalls steht zur Zeit die Hypothese des filtrablen Virus noch völlig in der Luft, während meine Auffassung von der ätiologischen Bedeutung der Influenzabazillen im Gegensatz dazu gut fundiert erscheint. Die Gründe, die für sie sprechen, sind ihr Nachweis bei der Influenza

in einem sehr hohen und in allen von der Epidemie heimgesuchten Ländern konstantem Prozentsatz der Untersuchungen, der um so höher sich stellt, je sorgfältiger die bakteriologische Methodik gehandhabt wird und je frischer das Material verarbeitet wird, ferner ihre Verteilung im kranken Organismus, welche den beobachteten pathologisch-anatomischen Erscheinungen entspricht, sowie die von vielen Autoren hervorgehobene Tatsache, daß beim Bestehen sekundärer Infektionen die Influenzabazillen gerade in den frischesten erkrankten Bezirken gefunden wurden, so daß sie gewissermaßen als Schrittmacher für die nachfolgenden Sekundärbakterien erscheinen. Sehr wichtig ist des weiteren die während dieser Epidemie von neuem festgestellte und nun über jeden Zweifel erhabene Tatsache, daß die Influenzabazillen keineswegs ubiquitär sind, auch nicht bei anderen Krankheitsprozessen mit einer Art von Regelmäßigkeit vorkommen, sondern daß sie aufs engste an die Influenzaepidemie, deren Anschwellen und deren allmähliches Erlöschen gebunden erscheinen. Als Schlußstein des Beweises betrachte ich die Influenzaversuche von Cecil und Blake an Affen und der dadurch geführte Nachweis, daß die Influenzabazillen für diese Tierspezies ausgesprochen pathogene Bedeutung gewinnen können und dann Krankheitsprozesse hervorrufen, die in ihrem ganzen klinischen Verlauf und in ihrem pathologisch-anatomischen Befunde eine volle Analogie mit der menschlichen Influenza aufweisen.

Von dem so gewonnenen Standpunkte aus soll nun ein Blick auf die Epidemiologie der Influenza geworfen werden. Diese Seuche ist dadurch charakterisiert, daß sie in Zwischenräumen von einigen Jahrzehnten wie ein Sturmwind in pandemischer Verbreitung über die gesamte Erdoberfläche dahinfegt und in kurzer Zeit zahllose Erkrankungen und eine Häufung von Todesfällen hervorruft, wie sie bei anderen Seuchen kaum beobachtet werden.

Das überraschende Auftreten der Seuche, die enorme Ausdehnung, die sie in kurzer Zeit gewinnt, erklärt sich durch die kurze Inkubationsdauer, die oft nur nach Stunden rechnet, durch die offenbar weit verbreitete Empfänglichkeit der Menschen für den Seuchenkeim und schließlich durch den Übertragungsmodus auf dem Wege der Tröpfcheninfektion ausgehend von den infizierten Schleimhäuten des Respirationstraktus, worauf ich schon im Jahre 1892 hingewiesen habe. Wir brauchen daher nicht an kosmische oder tellurische Einflüsse zu denken, oder sind auch nicht genötigt, mit Friedberger ganz neue bisher unerhörte Verhältnisse der Seuchentstehung anzunehmen. Es ist auch grundfalsch, daß das explosive Auftreten der Influenzaepidemien mit der Annahme eines bakteriellen Agens nicht verträglich ist, sondern auf besondere Eigenschaften des Virus, wie wir sie nur in der Gruppe der filtrablen Infektionsstoffe voraussetzen können, hinweist. Haben wir doch an der Cholera, also einer bakteriellen Infektion Kat' exochen das Beispiel einer ähnlich explosiven Verbreitung, auch hier bedingt durch die Kürze der Inkubationszeit und durch die Massenhaftigkeit des in der Außenwelt ausgestreuten Infektionsstoffes, während die anderen durch filtrable Virusarten hervorgerufenen Seuchen keineswegs in bezug auf die Kontagiosität und das Expansionsvermögen mit der Influenza in Parallele zu stellen sind. Zudem erfüllt gerade der Influenzabazillus die Voraussetzungen, die man a priori für den Influenzaerreger deduzieren muß. So besitzt er eine ganz ungewöhnliche Wachstumsenergie, welche diese winzig kleinen Bakterien befähigt, auf guten Nährsubstraten schon in 12--16 Stunden zur vollen Kolonie-

größe heranzuwachsen und damit die meisten anderen mit ihnen vergesellschafteten an sich weit massigeren Bakterien weit zu überholen. So erklärt sich auch die Kürze der Inkubationsdauer, wie sie von der menschlichen Influenza wohlbekannt ist, aber auch in den früher erwähnten Affenversuchen Cecils und Blakes so ausgesprochen zutage tritt.

Der Influenzabazillus ist ein außerordentlich zarter Mikroorganismus, der, wie alle Autoren übereinstimmend gefunden haben, in der Außenwelt rasch zugrunde geht, der gegen Austrocknen, Hitzeeinwirkung bemerkenswert wenig widerstandsfähig sich erweist, und der auch durch seine hochgeschraubten Ansprüche an die Nährsubstrate sich als ein obligat parasitisches Mikrobion zu erkennen gibt. Wir kennen auch noch keine Tierart, in der der Influenzabazillus sich dauernd zu erhalten vermag. Es bleibt also nichts übrig, als im Menschen selbst den Ort zu suchen, wo der Influenzakeim jahrzehntlang sich lebend erhält, bis die Bedingungen für eine neue Pandemie wieder zustande kommen. Wir sind also geradezu gezwungen, eine jahrzehntelange Latenz des Influenzakeimes in Dauerträgern anzunehmen. Nun habe ich schon 1892 nachgewiesen, daß dieser Forderung entsprechende chronische, durch den Influenzabazillus hervorgerufene Erkrankungen tatsächlich existieren, und sie sind auch bei der letzten Epidemie vielfach beobachtet worden, wobei ich z. B. an die Entstehung von Bronchiektasien bei Kindern mit über Monate sich hinziehender Influenzabazillenausscheidung denke. Auch Bazillenträger im engeren Sinne des Wortes sind in meinem Institut und anderenorts gefunden worden. Ihre Zahl ist nicht allzu groß, nicht entfernt der Annahme einer ubiquitären Verbreitung der Influenzabazillen entsprechend, aber sie existieren und man muß mit ihnen rechnen.

Das genauere Studium der beiden letzten Influenzaepidemien hat zu einer wesentlichen Klärung der Vorstellungen über das Entstehen und Vergehen der großen Grippepandemien geführt. Wir wissen jetzt, daß die Influenza nicht, wie man früher glaubte, in kurzen Wochen vorüberauscht, sondern daß die Epidemiekurve über mehrere Jahre mit unregelmäßigen Exazerbationen und Remissionen sich hinzieht. So war es in den Jahren 1889—92 und so ist die Influenza auch diesmal seit 1918 verlaufen. Wir sind ferner zu der Annahme gezwungen, daß die großen Ausbrüche der pandemischen Grippe nicht unvermittelt entstehen, sondern daß kleinere, mehr lokale Epidemien ihnen vorausgehen und folgen, wodurch dann die zeitliche Distanz zwischen den großen Seuchenzügen überbrückt wird. Unter der Voraussetzung, daß der Influenzabazillus der Erreger ist, ist diese Annahme auf Grund der bakteriologischen Untersuchungen als Tatsache festgestellt. Als solche Bindeglieder betrachte ich die von Scheller genau studierte Epidemie 1906/07 in Königsberg, die Epidemie, die 1914 von Hübschmann in Leipzig aufgefunden wurde, ferner die zahlreichen Fälle von klinischer Influenza mit Influenzabazillenfund, die während des Feldzuges lange vor 1918 an den verschiedensten Stellen der Front festgestellt worden sind. Nur ein Rätsel ist zu lösen. Wenn die Influenzabazillen, wie wir anzunehmen gezwungen sind, dauernd in dem Menschen persistieren, warum gewinnen sie nur alle paar Jahrzehnte die hochgradigen pathogenen Eigenschaften, welche sie befähigen, die gewaltigen Pandemien hervorzurufen, während sie doch in den Zwischenzeiten offenbar nur über eine sehr geringe pathogene Kraft verfügen? Ich muß zugeben, daß dieses

Rätsel der Lösung noch fern ist. Man könnte daran denken, daß die Durchseuchung des Menschengeschlechtes während der pandemischen Ausbrüche eine langdauernde Immunität hervorruft, so daß erst nach deren Erlöschen neue pandemische Grippeexplosionen möglich wären. Aber, ob die Grippe imstande ist, eine derartige über Jahrzehnte sich erstreckende Immunität zu hinterlassen, ist doch zum mindesten zweifelhaft. Jedenfalls spricht die klinische Beobachtung, wonach Menschen in derselben Epidemie mehrfach in typischer Weise erkranken können, gegen diese Annahme. Auch haben die Tierversuche bisher keine Beweise für eine echte langdauernde Grippeimmunität ergeben. Wir müssen daher zunächst ein Ignoramus aussprechen und uns mit dem Gedanken trösten, daß auch bei anderen Seuchen des Menschen noch ähnliche Rätsel zu lösen sind.

Zum Schluß dieser kurzen Übersicht möchte ich auch der Encephalitis lethargica einige Worte widmen, die insonderheit ihren Beziehungen zur Influenza gelten sollen. Diese seltsame Krankheit zeigt ja bekanntlich eine ganz auffällige Abhängigkeit von den Grippeepidemien. So wurde sie schon in den Jahren 1889—92 als Nona beschrieben und auch bei dem letzten großen Influenzaausbruch traten sofort nach dessen Beginn im Jahre 1918 Fälle von Enzephalitis auf. In Österreich wurden sogar schon im Jahre 1916 derartige Fälle von *Economus* beschrieben, anfangs aber falsch gedeutet. Uns interessiert hier nur die Frage, wie die Enzephalitis entsteht und welche Erreger hier in Betracht zu ziehen sind. Wenn die Enzephalitis eine besondere Manifestation der Influenzainfektion darstellt, so müßten, sofern geeignete Fälle in möglichst frischen Stadien zur Untersuchung kommen, in dem erkrankten Zentralnervensystem die Grippeerreger gefunden werden. Das wären nach unserer eingehend begründeten Auffassung die Influenzabazillen. Nun sind schon in der vorletzten Epidemie tatsächlich von *Nauwerck* und *Pfuhl* derartige Befunde beschrieben worden. In der letzten Epidemie sind bei Sektionen von Grippefällen, die ohne Enzephalitissymptome letal verliefen, beispielsweise von *Leichtentritt*, aber auch von anderen Autoren, Influenzabazillen nicht so ganz selten aus dem Gehirn gezüchtet worden, als Beweis dafür, daß sie, wohl durch die Blutbahn, im Laufe der Influenzainfektion in das Zentralnervensystem gelangen können. Vorher hatten schon *Oeller* und *Hübschmann* Fälle von Meningitis beschrieben, bei denen als Erreger Influenzabazillen in Reinkultur und in kolossalen Mengen gefunden wurden. Analoge Beobachtungen sind dann vor kurzem in meinem Institut durch *Bender* gemacht worden, der bei 2 Fällen von Meningitis junger Kinder im Lumbalpunktat, dann aber auch im Gehirn sehr große Mengen von Influenzabazillen in Reinkultur mikroskopisch und kulturell feststellte. Hier handelte es sich nicht um eigentliche Enzephalitisfälle und diese Befunde beweisen daher nur, daß meine Bazillen eben auch im Zentralnervensystem festen Fuß fassen können. Bedeutungsvoller für die Frage des Zusammenhanges der Encephalitis lethargica mit der Grippe erscheint mir die Tatsache, daß bei typischen Fällen dieser Krankheit auf den Schleimhäuten des Respirationstraktes Influenzabazillen mehrfach in großen Mengen nachgewiesen wurden, z. B. von *Manteuffel*. Diese Tatsachen legen es nahe, an einen direkten Zusammenhang der Encephalitis lethargica mit der Grippe zu denken, wobei es zunächst unentschieden bleibt, ob die Gehirnveränderungen durch direkte Invasion der Gehirnsubstanz mit Influenzabazillen, oder vielleicht auch durch

deren toxische Wirkungen zustandekommen. Im Gegensatz hierzu hat Wiesner einen von ihm zuerst aus dem Gehirn eines Affen kultivierten Diplostreptokokkus beschrieben, der von Wiesner subdural mit der Nervensubstanz eines tödlich verlaufenen Falles von Encephalitis lethargica infiziert worden war und innerhalb 48 Stunden zugrunde ging. Reichert hat vor kurzem diese Befunde Wiesners bestätigt und in 8 Fällen typischer Enzephalitis den Diplostreptokokkus aus dem Gehirn durch ein besonderes Kulturverfahren gezüchtet. Andere Autoren waren nicht so glücklich und suchten vergeblich nach dem Wiesnerschen Mikroorganismus, so daß dessen Bedeutung für die Enzephalitis keineswegs als gesichert erscheint.

Gerade weil die bakteriologischen Untersuchungen so wenig miteinander harmonierten, ist auch bei der Enzephalitis der Gedanke an ein filtrables Virus aufgetaucht und durch Tierversuche angeblich als berechtigt erwiesen. So erzeugten Loewe, Hirschfeld und Strauß bei Affen und Kaninchen durch filtrierte Extrakte aus der Schleimhaut der Nase und des Rachens von Enzephalitisfällen sowie durch Filtrate des Spülwassers der Nasen- und Rachenhöhle solcher Fälle Meningo-Enzephalitis. Diese Untersuchungen sind dann durch Levaditi bestätigt und weiter fortgeführt worden. Auch aus England wird über gelungene Übertragungen mit keimfreien Filtraten von Enzephalitis-kranken berichtet, ferner auch über Kulturversuche des Virus, die allerdings wohl ebenso anfechtbar sind, wie die früher kritisierten Kulturen eines filtrablen Influenzavirus. Auch hier kommen wir schließlich zur Zeit zu einem non liquet, wobei ich allerdings die Ansicht vertrete, daß die Rolle der Influenzabazillen als ätiologisches Agens der Encephalitis lethargica zwar noch nicht sicher bewiesen, aber doch durch das vorliegende Untersuchungsmaterial als wahrscheinlich zu betrachten ist.

II. Die Ätiologie der Influenza.

Eine kritische Studie

von

P. Huebschmann-Leipzig.

Einleitung. Als nach der Entdeckung des Influenzabazillus im Jahre 1892 durch R. Pfeiffer in den darauffolgenden Jahren auf Grund anderer Untersuchungen Zweifel an der ätiologischen Bedeutung dieses Bazillus laut wurden und im Widerstreit der Meinungen eine Einigung nicht erzielt werden konnte, gab man sich der Erwartung hin, daß eine neue große Epidemie eine endgültige Entscheidung werde bringen können. Die neue Epidemie hat nicht auf sich warten lassen, aber zu einer völligen Einigung über den Erreger sind wir noch nicht gelangt. Die neue Epidemie hat aber eine große Anzahl von Arbeiten über dieses Thema zutage gefördert, daß es sich verlohnt, die ganze Frage auf Grund dieses neuen Materials noch einmal kritisch zu beleuchten und zu versuchen, in dem Wirrsal der verschiedenen Untersuchungsergebnisse und Meinungsäußerungen einen gangbaren Ausweg zu finden. Niemand wird bezweifeln, daß uns die überstandene Epidemie vieles gelehrt hat. Es ist nun die Aufgabe, zu einer nützlichen Anwendung dieser Lehren zu gelangen.

Im folgenden soll versucht werden, eine kritische Zusammenfassung des neuen Materials zu geben. Das Manuskript war erstmalig im Herbst 1919 fertig gestellt, ging damals durch Diebstahl verloren und wurde im Frühjahr 1920 von neuem angefertigt. Es blieb zunächst ungedruckt, da noch die Ergebnisse der Mikrobiologen-Tagung im Herbst 1920 abgewartet werden sollten. Inzwischen war es auch möglich, die ausländische Literatur wenigstens zu einem Teil heranzuschaffen, was jedoch wieder eine Verzögerung mit sich brachte. Es kann nach diesen Verzögerungen nunmehr aber einigermaßen abschließend über die Influenzaforschung seit 1918 berichtet werden. Eigene Erfahrungen wurden natürlich in weitem Maße berücksichtigt.

Die etappenweis erfolgte Anfertigung hat vielleicht hier und da zu einer ungleichen Würdigung des Stoffes geführt, wofür ich um Nachsicht bitte. Eine gewisse Ungleichheit mußte auch dadurch bedingt werden, daß die Arbeit keine nur referierende sein sollte. Ich habe mich aber bemüht, sämtliche Autoren, die sich irgendwie zur Frage der Ätiologie geäußert haben, an passender Stelle zu Worte kommen zu lassen.

Die Lehre von der Ätiologie der Influenza dreht sich zunächst um die Frage: ist der Pfeiffersche Bazillus der Erreger oder nicht? — Die Frage klingt klar, ist es aber nicht. Denn zunächst müßte man darin den Begriff Influenza definieren. Ich möchte dem aber vorläufig aus dem Wege gehen. Als Unterlage für meine vorliegenden Ausführungen dienen mir diejenigen Krankheitsfälle, die in ihrer Häufung das Bild der letzten großen Epidemie ausmachten. Aber auch die Frage nach der Ätiologie darf vielleicht nicht so einfach gestellt werden, worauf ich später noch zurückkommen werde. Um also zu einer Grundlage für die weitere Aussprache zu kommen, müssen wir vorerst bei der einfachen Fragestellung bleiben. Wir haben dann von diesem Gesichtspunkt aus das Material zu prüfen. In erster Linie sei aber auf das Referat Pfeiffers selbst hingewiesen, das in lichtvoller Weise den derzeitigen Stand der Frage darstellt. Hier wird sodann das sonstige Schrifttum eingehend berücksichtigt werden müssen, bevor die eigene Stellungnahme in den Vordergrund tritt.

Anhänger des I.-B. Nehmen wir eine vorläufige Sichtung des Materials vor, so kann man die Autoren in zwei Gruppen einteilen, solche, die den Influenzabazillus als den Erreger anerkennen, und solche, die ihm die Gefolgschaft versagen. Natürlich deckt sich die erste Gruppe in weitem Maße mit den Forschern, die den Influenzabazillus in einer mehr oder weniger großen Anzahl von Fällen aufzufinden imstande waren; in weitem Maße, aber nicht ganz. Es gibt auch Forscher, die trotz oft gelungenem Nachweis den Influenzabazillus doch nicht als den Erreger anerkennen. Ich möchte hier davon absehen, bei dieser Gruppe aber zunächst verweilen. Es handelt sich um folgende Namen: Bayer, v. Bergmann, Bonhoff, Bossert und Leichtentritt, Budapestiner Klinik, Ernst Fränkel, Eugen Fränkel, Friedberger und Konitzer, Fromme, Gruber und Schädel, G. Herzog, v. Hößlin, Huebschmann, Hundeshagen, Jaffé, Kahler, P. Klemperer, Korbsch, Kossel, R. Kraus und Kantor, Leichtentritt, Löwenfeld, Löwenhardt, Löwenthal, Mager, Mahlo, Materna und Penecke, Messerschmidt und Mitarbeiter, Michaelis, Milaslovich, Neufeld und Papamurku, Öller, Olsen, R. Pfeiffer, Pribram, Sahli, Schiemann, Lad. Schmidt, Schürmann, Schwermann, Simmonds, Sobernheim und Novakovic, Uhlenhuth, v. Wiesner, Averill, Barrat, Boxwell, Crofton, Daland, Galli-Valerio, Lucke, Macdonald, Martin, Munro, Robertson, Sajous, Small und Stangl, Spencer, Wade, Wilson und Steer, Wolbach, wozu noch Alexander und Stein und Weismann kommen, die zwar den Nachweis nur mikroskopisch führten, bei denen es aber außer Frage steht, daß sie in der Mehrzahl der Fälle Influenzabazillen vor sich hatten. Eine Trennung der einzelnen Untersuchungsergebnisse nach den verschiedenen Ländern oder Erdteilen vorzunehmen, erweist sich als unnötig, da sie im Durchschnitt überall die gleichen sind.

Fundorte. Die meisten der angeführten Autoren machen genauere Angaben über die Umstände, unter denen sie die Bazillen fanden, und erwähnen weiter, daß es gerade die frischen und die leichteren, unkomplizierten Fälle sind, bei denen positive Befunde erhoben werden, daß bei ihnen die Influenzabazillen oft in Reinkultur zu finden sind. Das deckt sich auch durchaus mit meinen eigenen Befunden aus der Juliepidemie 1918. Im einzelnen sei noch folgendes bemerkt. Simmonds, Gruber und Schädel, v. Hößlin, Leichtentritt, Jaffé,

Öller, Olsen, Schiemann, Thomsen und Christensen, Muir und Wilson, Crofton, Carpano betonen ausdrücklich die positiven Befunde bei frischen, bzw. reinen Fällen. Löwenthal fand in einem großen Teil der Fälle Influenzabazillen gerade in der ersten Zeit der Epidemie, in der, wie auch andererseits vielfach bemerkt wird, leichtere, d. h. vorwiegend katarrhalische Fälle vorherrschten. Diese Tatsache wird noch eingehend erörtert werden müssen. Mit ihr steht auch die Bemerkung Magers im Einklang, daß die Fälle, in denen Influenzabazillen gefunden wurden, nie tödlich verliefen. Andere Autoren, wie Dietrich, dann auch wieder Öller und Schwermann betonen, daß mit Aufhören der rein katarrhalischen Erscheinungen, bzw. Eintritt der Komplikationen, die positiven Befunde seltener wurden. Andere erwähnen als Fundort gerade die tieferen Bronchialverzweigungen, so Kossel, Herzog, Fromme, Olsen, Materna und Penecke, Löwenfeld. Da von jeher die katarrhalische Form der Influenza für einen besonders charakteristischen Ausdruck der Krankheit gehalten wurde, so ist es durchaus natürlich, daß, wenn der Pfeiffersche Bazillus der Erreger ist, gerade auch in den Substraten der katarrhalischen Entzündung die Auffindung des Erregers am leichtesten gelingen muß. Es ist also gerade das Sputum von Leuten mit Bronchitis und Bronchiolitis das geeignetste Material. Daß ferner gerade leichte und unkomplizierte Fälle viel Aussicht bieten, den Erreger zu finden, ist ebenfalls nach unsern Kenntnissen der ganzen Krankheit verständlich. Denn die eigentliche Influenza ist zwar eine hartnäckige, aber im großen und ganzen doch relativ leichte Erkrankung. Auf diesen Punkt werde ich jedoch noch zurückkommen müssen. Dem entsprechen auch die sehr wichtigen Befunde Herzogs, die meinen eigenen gleichen, daß nämlich an der Leiche auch in den mit Eiterungen komplizierten Fällen die Influenzabazillen noch in den tieferen Bronchialverzweigungen, soweit sie vorwiegend katarrhalische Erscheinungen oder auch heftigere, aber vorwiegend auf die Bronchialwände und das unmittelbar benachbarte Parenchym beschränkte Prozesse zeigen, nachgewiesen werden können, z. B. auch in „miliären“ bronchopneumonischen Herden. In mikroskopischen Schnitten konnte das auch Lubarsch und E. Wolff bestätigen. Das sind Dinge, die übrigens auch von den Gegnern hier und da erwähnt werden (Wagner). Auch diese Befunde decken sich gut mit unsern schon alten Anschauungen über die Pathologie der Influenza: hartnäckige Katarrhe der tieferen Luftwege gehörten von jeher zu den typischen Erscheinungen der Krankheit. Solche können natürlich auch unter Umständen einmal allein und ohne weitere Komplikationen zu lebensbedrohlichen Erscheinungen führen (Beneke, Löhlein, Lubarsch). Ich möchte noch hinzufügen, daß sich alle diese Befunde gut mit meinen eigenen Untersuchungen decken, die aus der Zeit vor der letzten großen Epidemie stammen und auf die ich noch öfter zurückkommen muß.

Von einer gewissen Bedeutung sind auch die positiven Blutbefunde, (Alexander, v. Hösslin, Öller, Schemensky, Englisches Armeee-Untersuchungsamt [Stichwort „Report“]), allerdings mit der Einschränkung, daß für die vorliegende Frage nur die Blutbefunde aus ganz frischen Fällen verwertet werden können, wie sie besonders von Öller und von v. Hösslin mitgeteilt sind. Erscheinen die Influenzabazillen später und in komplizierten Fällen im Blut, so wird man den Einwand schwer beseitigen können, es handle sich um eine Mischinfektion. So werden für unsere Frage diese Befunde erst von sekundärer

Bedeutung sein können. Dasselbe gilt für den Nachweis der Influenzabazillen in der Milz (Leichtentritt), ferner auch für seine Rolle als eigentlicher Eitererreger in Empyemen, Meningitiden usw. (Öller, Silbermann, Zeißler, Mitterstilller, Prym, Burckhardt, Messerschmidt und Mitarbeiter, Miloslavich, Grätz, Prein u. a.). Wahrscheinlich ist übrigens der Influenzabazillus vorwiegend ein reiner Oberflächenparasit und hat wenig Tendenz, in die Blutbahn einzudringen, wie ich schon früher betont habe, und wir werden darum seine Anwesenheit im Blut und seine Verschleppung, bzw. Metastasierung nur selten erwarten können. Sehr wichtig sind aber noch die Beobachtungen von Lad. Schmidt, der in Fällen mit Koch-Weekscher Ophthalmie, in denen zu gleicher Zeit Bronchitis bestand, stets Influenzabazillen im Sputum fand. Es stellt sich hier die Frage nach den Beziehungen der beiden hämoglobinophilen Bazillen zueinander, worauf ich noch werde zurückkommen müssen. Endlich seien noch die Mitteilungen v. Wiesners, Roses, Eug. Fränkels erwähnt, von denen besonders der letztere in einer großen Anzahl von Fällen Influenzabazillen in den Nebenhöhlen der Nase bei Influenzakranken nachwies, desgleichen Crowe und Thaker - Neville, E. F. Müller.

Alle diese Beobachtungen, die sich nicht auf Befunde von Influenzabazillen im Sputum, bzw. Bronchialsekret erstrecken, dürfen natürlich nicht in Vergessenheit geraten. Solche Fälle kamen auch in der Zeit vor der großen Epidemie vor (Huebschmann, Burckhardt u. a.). Wie weit sie für die vorliegende Frage zu verwerten sind, ist noch zweifelhaft. Es hängt das auch damit zusammen, daß die pathogenen Eigenschaften des Influenzabazillus im Ganzen noch viel zu wenig studiert sind. Für das endgültige Urteil über die Bedeutung des Influenzabazillus als Krankheitserreger überhaupt und schließlich auch seine epidemiologische Bedeutung, kurz seine ganze Biologie, werden sie natürlich voll berücksichtigt werden müssen.

Ständen alle diese positiven Befunde allein da, so würden sie ohne Einschränkung die Erregerrolle des Pfeifferschen Bazillus von neuem stützen, zumal da ja positive Befunde auch eine positive Sprache sprechen und durch negative Ergebnisse nicht aus der Welt geschafft werden können. Aber so einfach liegen die Dinge nicht. Zunächst sind die Gründe, die gegen den Pfeifferschen Bazillus ins Feld geführt werden, so mannigfacher Art, daß man sich eingehend mit ihnen befassen muß. Und dann muß die Frage nach der ätiologischen Bedeutung eines Organismus überhaupt und des Pfeifferschen Bazillus insbesondere von verschiedenen Seiten angesehen werden. In erster Linie gilt es noch, auf etwaige Immunitätsverhältnisse zu fahnden.

Immunitätsreaktionen. Solche Immunitätszustände müssen nicht nur klinisch nachweisbar, sondern auch im Reagenzglas zu demonstrieren sein. Am wichtigsten ist, wie auch bei vielen anderen Infektionskrankheiten in dieser Hinsicht, die Agglutinationsreaktion. Ist der Influenzabazillus der Erreger, so müßte er auch von Patientenserum agglutiniert werden. Solche Versuche sind gemacht worden. (Sobernheim und Novakovic, Löwenthal, Neufeld und Papamarku, Fromme, Korbseh, Fürst, Bonhoff, Leitner, Bieling und Mitarbeiter, Martin, Crofton, Wollstein, Wherry, Scheer, Wagner, Rose, Schiemann, Materna und Penecke, Messerschmidt und Mitarbeiter). Fast alle konnten positive Werte feststellen; die höchsten waren 1:600 bei Bonhoff und gar 1:2000 bei Wagner. Die Resultate

sind im allgemeinen etwas schwankend, doch fügen sie sich in die geschilderten bakteriologischen Untersuchungen ganz gut ein und können nicht gegen den Pfeifferschen Bazillus sprechen, wie es Wollstein u. a. wollen. Sehr hohe Werte werden im Durchschnitt nicht gefunden, und das muß die Beweiskraft der Resultate etwas abschwächen. Sehr wichtig sind dagegen die Untersuchungen Bielings und seiner Mitarbeiter, aus denen die Ungleichheit der antigenen Eigenschaften der Influenzabazillen im Agglutinationsversuch hervorgeht. Bei richtiger Auswahl der Stämme fehlte die Agglutination nie bei Grippekranken, selbst wenn die bakteriologische Untersuchung im Stiche ließ. Auch Small kommt auf Grund der Agglutinationen mit Kaninchenimmenserum zu einer Gruppeneinteilung der Influenzabazillen. — Weniger Wert möchte ich den von mehreren Seiten festgestellten positiven Reaktionen bei Gesunden beimessen. Das sind Dinge, die sich auch bei durch andere Bakterien hervorgerufenen Epidemien wiederfinden. Und gerade bei einer Influenzaepidemie läßt sich ja kaum mit annähernder Sicherheit feststellen, ob man nicht Leichtkranke vor sich hat, noch weniger, ob die Betreffenden schon eine Influenza überstanden hatten oder nicht. Leider ist ja überhaupt die Agglutinationsreaktion in der Erregerfrage etwas in Mißkredit gekommen, einmal durch die Beobachtung der sogenannten Paragglutination und dann durch die Weil-Felixsche Reaktion bei Fleckfieber. Es besteht vor allen Dingen die Möglichkeit, daß der Pfeiffersche Bazillus nicht in seiner Eigenschaft als eigentlicher und Haupterreger, sondern als der einer Mischinfektion agglutiniert wird. Wir werden also im Grunde nur frische und unkomplizierte Fälle, „reine“ Influenzafälle, berücksichtigen können. Das vorliegende Material ist aber noch zu gering, um es voll in unsere Rechnung einstellen zu können. Es wird notwendig sein, die Methode weiter auszubauen und auch noch zu anderen Immunitätsreaktionen überzugehen, besonders der Komplementbindung. Das haben bisher Scheer und Messerschmidt nebst Mitarbeitern, ferner Wollstein, Bieling, Fry und Lundie getan, ohne allerdings klar verwertbare Resultate zu erzielen. Dasselbe gilt auch von Versuchen mit der Bestimmung des opsonischen Index und mit Bakterizidinen. Es ist vielleicht möglich, durch weiteren Ausbau aller genannten Immunitätsreaktionen, insbesondere in der Richtung Bielings, noch klarere und beweisendere Resultate zu erzielen, worauf auch Pfeiffer hinweist.

Spezifische Behandlung. Hierher gehören auch die Bestrebungen für eine spezifische Behandlung. Beachtenswert sind schon heute die Resultate derjenigen Autoren, die mit Influenzabazillen-Vakzinen arbeiteten; ich nenne Bayer, Cornils, Crofton, Leishman, Lochelongue, Robertson, Spilsbury u. a. Erfolge in dieser Hinsicht können natürlich für die Erregerrolle des Pfeifferschen Bazillus verwertet werden.

Infektionsversuche. Infektionsversuche an Menschen sind, soweit ich sehe, mit Influenzabazillen nur von Uhlenhuth und Messerschmidt, ferner von Bloomfield angestellt worden; ohne Erfolg. Dagegen berichten Blake und Russel über intratracheale Infektionen bei Affen, durch die Tracheobronchitis und Pneumonie bei gleichzeitiger Leukopenie erzeugt wurde, also ein der menschlichen Influenza analoger Zustand. Weniger gute Versuche wurden von Oltzky und Gates gemacht.

Gegner des I.-B. Für die weiteren Ausführungen wird es zweckdienlich sein, von den Arbeiten derjenigen Autoren auszugehen, die sich als Gegner des Pfeifferschen Bazillus bekennen. Ein systematischer Bericht über diese Arbeiten wird sich allerdings als zu schwerfällig erübrigen. Die wichtigsten Meinungen werden trotzdem an geeigneter Stelle zu Worte kommen. Es handelt sich hier zum größten Teil um Autoren, die Influenzabazillen entweder überhaupt nicht oder doch nur in einer sehr geringen Zahl von Fällen zu finden imstande waren oder die auch auf Grund theoretischer Überlegungen zu einer Ablehnung gelangen. Besonders genannt seien aus dieser Gruppe neben andern: Burckhardt, Coronini und Priesel, B. Fischer, Fleischmann, Friedemann, Goedel, Schiffner und Spengler, Grätz, v. Gruber, Klewitz, Kolle, Kruse, Löwenstein, Mandelbaum, Rimpau, Scheidemandel, Schottmüller, Selter, Nesbitt, Wyard, Benjafield, Micheli, Pollock, Mc. Weeney.

Einwände: 1. Technik. Wie erklärt sich nun zunächst die auffallende Tatsache, daß an manchen Untersuchungsstellen die Pfeifferschen Bazillen in keinem einzigen Fall oder doch bei einer geringen Anzahl von Fällen gefunden wurden, an andern, wie wir oben gesehen haben, in zahlreichen oder sogar in allen Fällen? — Verschiedene Möglichkeiten liegen vor. Es sind zunächst solche, die auf menschlichem, allzu menschlichem Gebiet zu suchen sind. Wenn Uhlenhuth hervorhebt, daß ungenügende Kenntnis des Influenzabazillus oder mangelhafte Technik hier und da im Spiele sein mögen, und Sahli auch ungenügende Zeit und Geduld zu wiederholtem und intensivem Suchen mitverantwortlich macht, so möchte ich dem beipflichten. Burckhardt nennt das eine Verkennung der Tatsachen; meine Skepsis wird aber dadurch nicht in Optimismus umgewandelt. Der strenge Wille, alles aus dem Untersuchungsmaterial hervorzuholen, was darin versteckt sein kann, eine vollständig objektive Unvoreingenommenheit muß natürlich zu allererst vorhanden sein, und dies gerade bei einem so launenhaften und widerspenstigen Mikroorganismus, wie der Pfeiffersche Bazillus es ist. Diese Gründe mögen in vollem Umfang nirgends oder doch nur sehr selten vorhanden gewesen sein, daß sie aber in die Untersuchungsergebnisse hineinspielen, wird man trotzdem nicht leugnen können. Manche Autoren wiesen auch schon mit Recht darauf hin, daß sicher stellenweise wahllos untersucht wurde und viele Fälle unterliefen, die bestimmt mit der Epidemie nichts zu tun hatten. Manche Mißstände sind natürlich durch die besonderen Zeitumstände erklärlich und entschuldbar. Die Kriegsverhältnisse brachten allen bakteriologischen Untersuchungsstellen eine solche Fülle von Arbeit aller Art und nahmen alle Arbeitskräfte derartig in Anspruch, daß die neu hinzukommenden Influenzauntersuchungen dabei schlecht wegkommen mußten, und was folgte, war nicht dazu angetan, die Arbeitsmöglichkeiten zu verbessern. Nicht zu vernachlässigen ist vielleicht auch der Mangel an brauchbaren Nährböden. Die Ersatzwirtschaft zog auch hier ihre Kreise. Die neuen ausgezeichneten Nährböden von Levinthal und von Hundeshagen werden in Zukunft nicht mehr entbehrt werden können, vielleicht auch der von Neufeld empfohlene Nährboden von Voges. Galli-Valerio betont ausdrücklich, daß er gerade auf dem Levinthalschen Agar die Influenzabazillen sehr lange hat fortzüchten können. Auch die Wahl der Blutart ist vielleicht nicht ohne Bedeutung. Man

bedenke, daß gerade Löwenhardt (im Pfeifferschen Institut) mit dem seinerzeit von Pfeiffer empfohlenen Taubenblutagar besonders gute Resultate hatte, ferner Small mit Pferdeblutagar. Viel wichtiger sind aber noch die gründlichen Untersuchungen Olsens, aus denen die große Bedeutung der Salzkonzentration und des Agargehaltes des Nährbodens für das Wachstum der Influenzabazillen hervorgeht. Hier liegt sicher der Schlüssel für manches negative Untersuchungsergebnis. Auch die Studien Olsens und Tocumagas über die Rolle der Blutfarbstoffe in den Nährböden und seiner Verwertung durch die Influenzabazillen sind von großem Interesse, dann auch die Bedeutung der verschiedenen Kokkenarten als wachstumsbefördernder Mittel, eine Frage, die besonders eingehend von J. E. Wolf studiert worden ist.

Ich glaube, daß man die soeben angeführten Gesichtspunkte, insonderheit auch etwaige technische Mängel in bezug auf die Nährböden, nicht ganz vernachlässigen darf, wenn man die Erklärung dafür finden will, daß auf dem Gebiet der Influenzätiologie, den gehegten Hoffnungen entgegen, noch Gegensätze bestehen. Man hat aber auch mit all den zahlreichen kurzen Veröffentlichungen, in denen schnell erworbene oder auch vorgefaßte Meinungen ohne tiefere Begründung und ohne objektive Kritik der Andersdenkenden, auch zum Teil ohne Kenntnisnahme der vorausgegangenen Literatur, niedergelegt wurden, viel aneinander vorbeigeredet. Und doch müssen wir versuchen, uns in dem Streit der Meinungen zurechtzufinden.

Die bisher für manche negativen Resultate angegebenen Gründe sollen durchaus nicht in den Vordergrund gestellt werden. Wir haben andere zu nennen, die mehr die wirklichen Tatsachen berücksichtigen oder aus unserm allgemeinen Kenntnissen in der Mikrobiologie abgeleitet werden können. Diese leiten zugleich über zu einer Auffassung der ganzen Sachlage auf weiterer Grundlage und zu der Möglichkeit, zu einer befriedigenden Auffassung des jetzigen Standes der Influenzaforschung zu gelangen.

2. Wahl des Materials. Für die Auffindung des eigentlichen Influenzaerregers dürfte zunächst alles an der richtigen Auswahl des Materials gelegen sein, wie ich schon an anderer Stelle betont habe und wie es dann auch von andern oft genug hervorgehoben wurde. Ich habe oben schon gezeigt, daß besonders dann reichlich positive Befunde von Influenzabazillen erhoben wurden, wenn Material von frischen oder reinen Fällen untersucht wurde und das Material dort entnommen wurde, wo der Influenzabazillus erfahrungsgemäß mit Vorliebe sein Wesen treibt. Das sind der Bronchialbaum, besonders die feinen Bronchialverzweigungen, und der Rachenraum bzw. Gaumenmandeln. Allerdings dürfte die Untersuchung von Mandeltupfern mannigfache Klippen haben. Denn die Auffindung der Influenzabazillen gerade in diesen Teilen, die schon normalerweise eine so reichliche Bakterienflora besitzen, ist, wie ich aus eigenen Erfahrungen weiß, ganz besonders schwierig. Ist der Tupfer nicht mehr ganz frisch, so werden gerade die hinfälligen Influenzabazillen als erste dem Nachweis entgehen müssen. Wie wichtig das ist, zeigen die schönen Untersuchungen Löwenhardts, der bei Verarbeitung des Materials direkt am Krankenbett gerade auf den Tonsillen bei fast sämtlichen Influenzaerkrankungen die Bazillen nachweisen konnte. Es ist aber nicht zu verwundern, daß vielen, die ohne besondere Vorsichtsmaßregeln arbeiteten, der Nachweis in solchen Fällen oft mißlang. Es ist anzunehmen,

daß auch oft, wo über die Herkunft des Untersuchungsmaterials nichts gesagt wurde, dies in Mandelabstrichen bestand, wodurch sich dann ein weiterer Teil der Fehlergebnisse erklärt.

Nun wissen wir aber auch von zahlreichen Sputumuntersuchungen, bei denen Influenzabazillen garnicht oder nur in einzelnen Fällen gefunden wurden. Dafür wurden dann aber eine Anzahl von andern Keimen, zuweilen mit großer Regelmäßigkeit festgestellt. Es handelt sich um die verschiedenen Arten der Eitererreger. Nun wissen wir alle, daß bei den beiden großen und schwersten Schüben der Epidemie, im Sommer und Herbst 1918, eitrige Lungenerkrankungen eine große Rolle spielten, die der ganzen Epidemie erst ihren ersten Charakter verliehen. Vorausgesetzt nun, der Pfeiffersche Bazillus wäre der eigentliche Erreger der Krankheit, auf deren Boden sich Misch- und Sekundärinfektionen leicht entwickeln, so ist es gar nicht zu verwundern, wie ich schon an anderer Stelle ausgeführt habe, daß bei derartig komplizierten Fällen die Influenzabazillen nicht gefunden werden. Sie sind eben derartig von andern Keimen überwuchert, daß sie sich dem Nachweis entziehen. Das muß sich sowohl in mikroskopischen Präparaten als auch besonders bei Kulturversuchen bemerkbar machen. Wer also aus vereiterten Lungen stammendes Material untersucht, kann sich nicht wundern, wenn er Eitererreger findet. Darum die Eitererreger, als da sind Staphylokokken, Pneumokokken und die verschiedenen Arten der Streptokokken, für die Erreger der Influenza zu halten, liegt nicht der geringste Grund vor. Dazu sind allerdings auch nur einige wenige Untersucher geneigt (Löwenstein, Bernhardt, Schöppler, Trawinsky und Cori, Wiener, Reichert, Rosenow, Gotch und Whittingham, Segale, Harkavy und Hunter u. a.). Die meisten halten die Eitererreger für das, was sie hier sind, für das Krankheitsbild komplizierende Momente. Sie wollen nur darum von dem Influenzabazillus nichts wissen, weil er nach ihren Untersuchungen nicht oder fast nie vorhanden ist. Noch einmal muß aber in diesem Zusammenhang betont werden, daß auch in solchen Fällen die Influenzabazillen zu finden sind, wenn sie nur an den richtigen Stellen gesucht werden, nämlich in den noch weniger veränderten Teilen der Luftwege, wie es u. a. Herzog getan hat und wie es auch meinen eigenen Erfahrungen entspricht.

Diese Ausführungen können den Anspruch erheben, nicht allein für die Influenzkrankheit zu gelten. Wir haben ja bei andern Infektionskrankheiten zuweilen ganz ähnliche Verhältnisse. Es sei nur an die Ruhr erinnert. Wer sich einmal mit bakteriologischen Untersuchungen bei einer Ruhrepidemie abgeben mußte, wird das ohne Einschränkung bestätigen. Wie oft mißlingt da selbst dem geübten Bakteriologen der Nachweis der Ruhrbazillen! Und diese Fehlschläge führen immer wieder einmal dazu, die ätiologische Bedeutung der Ruhrbazillen in Zweifel zu ziehen, oder dazu, ihre Rolle durch andere Bakterienbefunde zu ergänzen. Andererseits werden viele die Erfahrung gemacht haben, daß, je mehr ein Forscher und seine Hilfskräfte in die Materie eingearbeitet sind (was sich zuweilen von Epidemie zu Epidemie wiederholen wird), um so reichere Resultate erzielt werden; die Auswahl des Materials gelingt leichter, die Bedeutung der andern Bakterien wird auf das ihnen zukommende Maß herabgedrückt. Auch hier können ja Misch- und Sekundärinfektionen eine nicht zu unterschätzende Rolle spielen. Was nun dem Ruhrbazillus recht ist, muß auch

dem Influenzabazillus billig sein. Die Auswahl des Materials ist eine überaus wichtige Bedingung zur Erzielung klarer Resultate.

Von diesem Gesichtspunkt aus lohnt es sich, noch einen kritischen Gang zu machen. Denn es ist sehr wichtig, festzustellen, inwieweit das untersuchte Material wirklich strengen Anforderungen entspricht. So spielt z. B. eine Mitteilung von Grätz eine gewisse Rolle in der Beweisführung gegen die Rolle des Pfeifferschen Bazillus. Nach dieser Mitteilung wurden in 1222 Fällen, die unter überaus günstigen Bedingungen untersucht sein sollen, nur 4 mal Influenzabazillen gefunden. Das klingt natürlich für diejenigen, die den Influenzabazillus als Erreger nicht fallen lassen wollen, niederschmetternd. Das Bild ändert sich aber schon beträchtlich, wenn man die ausführliche Arbeit Grätz einsieht. Danach wurden nur 182 Sputa untersucht mit 2 Influenzabazillen-Befunden, 13 Rachenabstriche mit einem positiven Resultat. Ferner wurde der Influenzabazillus bei 22 Untersuchungen der tieferen Luftwege an der Leiche 1 mal gefunden. Die übrigen Untersuchungen beziehen sich auf Empyeme usw. — Nun, auch diese spärlichen Befunde können natürlich nicht einfach als Glied in die Beweiskette für den Pfeifferschen Bazillus eingefügt werden. In diesem Sinne spricht Grätz mit Recht von einem „kläglichen Ergebnis“. Aber war denn das von Grätz benutzte Material mit seinem kläglichen Ergebnis wirklich so überaus geeignet, um bei der Entscheidung für oder wider wesentlich ins Gewicht zu fallen? — Diese Frage ist für manches andere und auch für sein Material zu verneinen. Grätz hatte zweifellos vorwiegend schwere oder wenigstens komplizierte Fälle vor sich. Und das ist das Schicksal vieler derjenigen, die ihre Untersuchungen an Krankenhausmaterial machen mußten. In den meisten Krankenhäusern kommen im wesentlichen komplizierte Fälle zur Behandlung, Fälle, bei denen Eiterungsprozesse schon vorhanden oder doch im Gange sind. Was nützt es, unter solchen Umständen von „frischen“ Fällen zu sprechen, wie Burckhardt es tut, wenn Schottmüller Sputum möglichst „vom ersten Krankheitstag“ untersuchte? — Die allermeisten derartigen Fälle sind eben nicht frisch in dem Sinne, daß eine durch den eigentlichen Influenzaerreger primär verursachte Erkrankung vorliegt. Ist es nötig, das näher zu begründen? — Sehen wir doch überaus häufig gerade die eitrigen Infektionen ganz akut einsetzen bei Leuten, die vorher nicht wesentlich krank schienen. Der Zusammenhang dieser Erscheinungen mit der eigentlichen Influenzaerkrankung wird erst unten genauer erörtert werden. Nur einige Worte noch zu dem Leichenmaterial. Daß Grätz bei seinen Untersuchungen überaus schwere und komplizierte Fälle vor sich hatte, wie übrigens wir alle, die wir die gleichen Untersuchungen machten, geht noch besonders daraus hervor, daß er von Kokkenbefunden „in kaum gehannter Massenhaftigkeit“ spricht. Da muß man sich beinahe wundern, wenn darunter auch nur ein Fall mit positivem Influenzabazillen-Befund ist. Von dem Material B. Fischers, Mandelbaums und mancher anderer Forscher gilt natürlich dasselbe; von uns schließlich auch, denn wir fanden nur dann Influenzabazillen, wenn wir in den nicht vereiterten Teilen danach suchten. Es sei noch bemerkt, daß auf diese Verhältnisse Hart schon recht frühzeitig aufmerksam gemacht hatte. Ich selbst tat es auch schon im Herbst 1918. Die Ausführungen Grätz' sind inzwischen auch von Olsen einer ablehnenden Kritik unterzogen worden.

3. Endotoxische Fälle. Aber alle negativen Resultate lassen sich auch so nicht genügend erklären, wir werden vielmehr noch einen weiteren Gesichtspunkt in der Diskussion verwenden müssen. Auch wenn das Material anscheinend einwandfrei ist, werden, wie einige Forscher mitteilen, zuweilen die Influenzabazillen vermißt. Wir kommen in keinem Fall über die Tatsache hinweg, daß auch in frischen Influenzafällen, bei denen ein leichter Katarrh besteht, Influenzabazillen zuweilen nicht gefunden werden. Es ist das Verdienst Öllers, darauf hingewiesen zu haben, daß es sich hier um solche Fälle handelt, bei denen die sogenannten rein toxischen Symptome in den Vordergrund treten. Es wäre allerdings richtiger, von endotoxischen Symptomen zu sprechen, und Öller stützt sich zur Erklärung jener Erscheinung auch auf die Endotoxinlehre. Ich glaube, mit Recht. Die Symptome kommen hier gerade dadurch zustande, daß erst durch die Auflösung der Bakterien die Giftwirkung beginnt vermittels ihrer gelösten Leibesbestandteile. Bei diesem Infektionsmodus können die Bakterien im Moment, wo sie mit dem lebenden Gewebe in Berührung treten, aufgelöst werden und schädigen dann den Körper mit den Auflösungsprodukten, den Endotoxinen. Soweit ich sehe, hat sich nur noch Hohlweg diesen Gedankengang zu eigen gemacht und betont in dieser Hinsicht seine völlige Übereinstimmung mit Öller. Wenn nun gerade in einem solchen Stadium die Krankheitsprodukte bakteriologisch untersucht werden, so ist es klar, daß die Bazillen entweder überhaupt nicht gefunden werden können oder doch wenigstens sich dem Nachweis in weitgehendem Maße entziehen. Bedenkt man dazu die Schwierigkeit des Nachweises der Influenzabazillen, insbesondere, wenn Mischinfektionen schon im Gange sind, dann ihre Hinfälligkeit usw., so wird manches klar, was vorher mit der Rolle des Influenzabazillus als des Erregers nicht im Einklang stand. Schottmüller betont dazu, daß die Vorstellung einer akuten „Toxikose“ der Überzeugungskraft entbehrt. Das wäre sicher der Fall, wenn diese Vorstellung generell auf die Influenzaerkrankung Anwendung finden sollte. Davon ist aber nicht die Rede. Nur ein sehr enger Rahmen bleibt, wie wir gesehen haben, für sie übrig. Das möchte ich auch Prein gegenüber betonen, der mich mißversteht, wenn er eine frühere Bemerkung von mir, die sich in diesem Gedankengang bewegt, verallgemeinert. Wenn Prein der Gedankengang überhaupt unverständlich ist, so kann ich dagegen nichts tun. Ich möchte aber noch darauf hinweisen, daß selbstverständlich auch in solchen Fällen Influenzabazillen im Bronchialbaum vorhanden sein müssen. Die Patienten husten jedoch nur äußerst wenig Sputum aus, was damit zusammenhängen mag, daß durch die Influenzabazillengifte der Bronchialbaum in seiner Funktion geschädigt ist (s. u.). Gerade in solchen Fällen wird die von Uhlenhuth u. a. empfohlene „Hustenplatte“ ihren Zweck am besten erfüllen. Gerade diese Fälle mögen es auch sein, in denen Influenzabazillen nur von Zeit zu Zeit ausgehustet werden (Messerschmidt u. a.).

Die Endotoxinlehre dürfte als ein Stiefkind der medizinischen Wissenschaft bezeichnet werden können. Ich selbst bin von jeher von ihrer Bedeutung überzeugt gewesen und habe auch, auf ihr fußend, seinerzeit eine meines Erachtens einleuchtende Erklärung für den Verlauf mancher Paratyphusinfektionen geben können. In weiten medizinischen Kreisen wird ihr aber nicht die ihr gebührende Rücksicht zuteil. Man übertreibt sogar nicht, wenn man behauptet, sie sei an

vielen Stellen unbekannt oder doch gänzlich vergessen. Ihr eigentlicher Urheber ist kein anderer als derselbe R. Pfeiffer, der den Influenzabazillus beschrieben hat. Obwohl es in der älteren Epoche der Influenzaforschung vielen durchaus klar war, daß der Influenzabazillus ein Endotoxinbildner ist, wird in der jetzigen Influenzaliteratur kaum darauf zurückgegriffen. Nur hie und da findet man eine dahin gehende Bemerkung. So nimmt z. B. A. W. Fischer die Endotoxinlehre für die Erklärung der Tatsache in Anspruch, daß gerade die kräftigsten Leute an der Influenzainfektion sterben, weil sie nämlich über die stärksten Abwehrmaßnahmen verfügen und demgemäß bei ihnen sehr zahlreiche Bakterien aufgelöst und so die stärksten Giftwirkungen herbeigeführt werden. Fischer hat allerdings nicht die unkomplizierten Fälle im Auge und übergeht auch die Bedeutung der Influenzabazillen-Endotoxine. Er denkt vielmehr an die schweren Sekundärinfektionen. Man kann ihm trotzdem in dieser Sache zustimmen, wenn man nur eben auch den Influenzabazillus im Auge hat, was auch von Hohlweg betont wird. Haben wir doch ähnliche Verhältnisse auch bei anderen Kokkeninfektionen, wie bei der Pneumonie und beim Erysipel. Daß Grabisch eine andere Vorstellung über diese Dinge hat, sei nur nebenher erwähnt. Mir erscheint sein Gedankengang, der mit einem Mangel an Antikörpern operiert, in dieser einfachen Form nicht recht einleuchtend. — Wenn aber Fischer zum Beleg seiner Ansicht nur auf Much zu verweisen vermag, so muß dagegen gesagt werden, daß die Muchschen Versuche nichts weiter sind als eine Fortsetzung der Pfeifferschen und auf dessen Endotoxinlehre beruhen. Ob nun bei den schweren endotoxischen Influenza- bzw. Grippefällen auch spezifische bakterizide Kräfte wirken oder ob die natürlichen zum Zustandekommen des schweren Krankheitsbildes genügen, das sind zunächst nicht leicht zu entscheidende Fragen.

Immunität. Auf der andern Seite äußern manche Autoren übrigens eine Ansicht, die in gewisser Weise der soeben erwähnten entgegengesetzt ist. Sie glauben nämlich, daß die Tatsache, daß gerade jüngere Leute häufiger und schwerer erkranken, darauf zurückzuführen ist, daß die älteren in der letzten großen Influenzaepidemie vor 30 Jahren immunisiert wurden. So spricht F. v. Müller die Vermutung aus, daß von einer gewissen Altersstufe an eine Art von Immunität bestehe, und weist dazu auf die frühere Epidemie hin. Mandelbaum hatte sich ähnlich geäußert. Federschmidt, Schwenkenbecher, Lederer, v. Ortner, Hoffmann und Keuper, Treupel, Kayser-Petersen, Hall, Friis-Møller, bewegen sich in denselben oder ähnlichen Gedankengängen. Doch werden auch gegen diese Anschauungsweise gewichtige Bedenken erhoben (Florschütz, Reiche, Wagner, Götzl, Pal, Elias, K. Frey, Sobernheim, Bie, Winslow und Rogers, Jordan und Sharp). So wird vor allen Dingen ganz im allgemeinen geltend gemacht, daß der Influenzaerreger keine große immunisatorische Kraft haben könne, da Reinfektionen schon im Verlauf der letzten Epidemie öfter beobachtet wurden. Man könnte auch einwenden, daß diese Auffassung voraussetzt, in der Zwischenzeit habe es keine Influenzaerreger und keine Influenza gegeben, was den Tatsachen kaum entspricht. Doch ist es andererseits wohl klar, daß eine Pandemie in dieser Hinsicht eine viel umfassendere Wirksamkeit haben müßte als kleinere Epidemien und sporadische Fälle oder auch eine weite Verbreitung der Erreger, ohne daß Krankheitsfälle in größerer Zahl vorkamen. Aber es ist doch sehr die Frage, ob hier solange währende Immunitätszustände wirklich möglich sind. Außer-

dem sind unter der Voraussetzung, der Influenzaerreger gehöre zu den Endotoxinbildnern, die Immunitätsvorgänge bei den durch diese Mikroorganismen hervorgerufenen Krankheiten viel zu kompliziert, als daß man irgendwelche Erscheinungen bei ihnen auf eine so einfache Formel zurückführen könnte. Die Ansicht Fischers als solche bleibt jedenfalls diskutabel, und wenn es Pal auffällig findet, daß offenbar nicht influenzaimmune Tuberkulose und Kinder so selten erkranken (für Kinder trifft das übrigens nach den Mitteilungen von Bossert und Leichtentritt, Knöpfelmacher, Pfaundler, Niemann, Niemann und Foth, Hamburger und Balint und auch nach meinen eigenen Erfahrungen aus dem Schub der Epidemie im Winter 1919/20 nicht zu), so könnte das auch im Sinne eines Mangels an Reaktionsfähigkeit erklärt werden, oder man könnte auch in der Ehrlichschen Sprechweise sagen, daß solchen Individuen die passenden Rezeptoren fehlen. Das muß auch Grätz gegenüber gesagt werden, der sich darüber wundert, daß chronisch Tuberkulösen der in ihren Lungen anwesende Influenzabazillus nicht öfter gefährlich wird. Wenn er andererseits diese Tatsache darum gegen die pathogene Bedeutung des Influenzabazillus ins Feld führt, weil nach seiner Meinung die Grippe als solche den Tuberkulösen sehr gefährlich sein soll, so entspricht das nach den Erfahrungen der meisten Tuberkuloseärzte nicht den Tatsachen. Noch eine Ansicht ist für die Erklärung der Bevorzugung jüngerer Individuen geäußert worden. Lenz macht nämlich deren gut ausgebildete lymphatischen Apparate im Munde und Rachen als „Influenzakeimfänger“ verantwortlich. Das muß natürlich eine Hypothese bleiben, die ebensowenig zu beweisen wie zu widerlegen ist. Desgleichen trifft die Meinung Oberndorfers, daß ein eigentlicher Status lymphaticus eine Rolle spielt, nach den Erfahrungen anderer und auch meinen eigenen Beobachtungen nicht das Richtige. — In jedem Fall bin ich der Ansicht, daß die Endotoxinlehre für die Influenzaforschung von Bedeutung ist, einmal für das Verständnis des Zustandekommens mancher klinischer Symptome und dann für die Erklärung mancher negativer Bazillenbefunde.

Wir haben bisher gesehen, daß wichtige Tatsachen für die Erregernatur des Pfeifferschen Bazillus sprechen, und daß die gegenteiligen Befunde und Feststellungen auf eine Weise erklärt werden können, daß sie ihre Beweiskraft verlieren. Aber das ätiologische Problem ist komplizierter, selbst wenn wir zunächst bei der einfachen Fragestellung bleiben, ob wir in dem Pfeifferschen Bazillus den Erreger vor uns haben oder nicht. Es muß von verschiedenen Seiten betrachtet werden. Wir haben uns dazu noch mit einigen klinischen, epidemiologischen und pathologisch-anatomischen Fragen zu beschäftigen, die eng zueinander gehören und kaum gesondert abgehandelt werden können.

Klinische Gesichtspunkte. Was die klinischen Erfahrungen aus der Epidemie und ihre Beziehungen zu der Frage der Ätiologie betrifft, so scheint mir, es fehlt immer noch an einer vollkommen klaren Ausarbeitung desjenigen klinischen Bildes, das sich mit der primären Influenzainfektion deckt. Die sekundär durch die Eitererreger verursachten Erscheinungen spielen immer wieder von Anfang an in die Schilderung der Krankheitsbilder hinein. Immerhin sind auch diesmal wieder etliche klassisch zu nennende Bearbeitungen erschienen; die Namen der ersten Kliniker müßten hier Platz finden. Ich möchte mich nur mit einigen wenigen Punkten beschäftigen, die vielleicht für die Frage der Ätiologie von Bedeutung sind. Es sei zunächst die initiale

Konjunktivitis erwähnt. Nachdem durch Lad. Schmidt ein enger Zusammenhang zwischen Konjunktivitis und Influenza (s. o.) festgestellt ist, wäre es ratsam gewesen, dieser Erscheinung mehr Aufmerksamkeit zu widmen. Die Bindehautentzündung findet zwar hier und da in klinischen Arbeiten Erwähnung, so bei Bittorf, Ed. Müller, Bielschowsky, Birch-Hirschfeld u. a., aber bakteriologische Untersuchungen sind, soweit ich sehe, nicht mehr gemacht worden. Ich selbst hatte im Herbst 1918 auf Anregung von Bittorf gerade die Vorbereitungen zu solchen Untersuchungen getroffen, als ich selbst an Grippe erkrankte und meine gesamten Arbeiten auf lange Zeit unterbrechen mußte. Hier ist ein Punkt, der bei späteren Untersuchungen nicht wird vernachlässigt werden dürfen.

Weiter sind von ganz besonderem Interesse die Beobachtungen am Zirkulationssystem. So gehört nach zahlreichen Klinikern zu dem Bilde der Influenza eine Bradykardie, nach manchen auch eine Blutdrucksenkung (Graßmann, v. Bergmann, Köpchen, Wachter, Frey, Marcovici, v. Ortner, Latzel, Jehle, Jellinek, Schütz, Wätzold, K. Frey, Eichhorst, Hoppe-Seyler, Symmers). Zum Teil wird ausdrücklich das Auftreten dieser Symptome bei unkomplizierten Fällen erwähnt. Die Frage nach dem Zustandekommen der Erscheinungen, mit der sich Pal, Funke, Frey, Riese, Wenkebach, Schinz beschäftigen, wird verschieden beantwortet: es wird entweder an Gefäßschädigungen im allgemeinen gedacht oder von Gefäßlähmungen gesprochen, die man sich entweder direkt oder durch Vasomotorenwirkung vorstellt. Dazu möchte ich an die schon bei anderer Gelegenheit von mir erwähnten Experimente von Ghedini und Brescia erinnern, die die Schädigung der glatten Muskulatur durch die Influenzabazillenendotoxine feststellen konnten. Ich habe durch solche Schädigungen seinerzeit die schwere Beeinträchtigung der Bronchialwandungen bei der Influenzabronchiolitis mit folgender Bronchiolitis obliterans zu erklären versucht. Wenn wir nun jetzt bei der Influenza überhaupt und gerade wieder bei den reinen Fällen Gefäßschädigungen eine große Rolle spielen sehen, so liegt es nahe, an eine Wirkung der Influenzabazillenendotoxine auf die glatte Gefäßmuskulatur zu denken und darin einen indirekten Beweis für die Rolle des Influenzabazillus als Erreger zu sehen. Sajous glaubt die Gefäßerweiterung und Blutdrucksenkung durch eine Einwirkung der Influenzabazillen-Gifte auf das chromaffine System erklären zu können, eine Hypothese, die erst greifbare Unterlagen erhalten müßte. Jedenfalls werden wir auch solche Beobachtungen weiter verfolgen müssen. Die Deutung der Bradykardie durch Vagusreizung infolge von Kompression durch die geschwollenen Bifurkationsdrüsen (Miloslavich) begegnet doch einigen Bedenken, da diese Erscheinung durchaus nicht zu den gewöhnlichen Symptomen der Bronchialdrüsenenerkrankung gehört. Es ist übrigens auch auf die mikroskopischen Befunde hingewiesen worden, die auf die Gefäßschädigung hindeuten (Askanazy u. a.). Hierauf und auf die Neigung zu Hämorrhagien komme ich bei Besprechung der pathologisch-anatomischen Veränderungen zurück.

Ferner muß die auch bei dieser Epidemie wieder vielfach erwähnte Leukopenie mit relativer Lymphozytose genannt werden, wobei mir die Feststellung von Bittorf, Rosenow, Harry besonders beachtenswert erscheint, daß grade wieder bei unkomplizierten Fällen dieses Blutbild vorkommt und daß es bei Eintritt der Komplikationen in eine gewöhnliche Leukozytose übergeht. Aska-

nazy weist mit Recht darauf hin, daß die Leukopenie ein Grund für die mangelhafte Resorption des Exsudates sei und damit den Anlaß zur Entstehung der für die Influenzainfektion charakteristischen Bronchiolitis obliterans (s. u.) geben kann.

Endlich erwähne ich noch die klinischen Beobachtungen, die auf eine Lähmung des gesamten Schutzstoffapparates oder besser der Antikörperbildung hindeuten. So zeigte Meyer ein Erlöschen der Agglutininbildung gegen Typhus- und Paratyphusbazillen bei Grippekranken, Berliner ein Aussetzen der Tuberkulinreaktion. Auch diese Befunde sind in gewissem Sinne für die ätiologische Bedeutung des Influenzabazillus zu verwerten, wie wir noch sehen werden. In keinem Fall kann man doch bei richtiger Einschätzung der klinischen Symptome zu einer Ablehnung des Pfeifferschen Bazillus kommen, wie es Flusser will.

Epidemiologie (Verbreitung in der Welt). Ich gehe sodann zu einigen epidemiologischen Fragen über. Die letzte große Influenzaepidemie segelt seit dem Sommer 1918 nicht nur in der Tagespresse, sondern auch in einem Teil der medizinischen Literatur unter dem Namen „spanische Krankheit“ (wobei alle andern davon abgeleiteten mehr oder weniger schönen Namen ganz in der Versenkung verschwinden mögen). Ich habe diese Benennung schon früher beanstandet und mehrere andere Autoren haben sich ebenso geäußert. Von der Tafel der Wissenschaft wird der Name ein für allemal zu streichen sein, aus sprachlich-logischen und aus sachlichen Gründen. Sprachlich begäbe man sich mit ihm in eine beinahe mittelalterliche Nomenklatur hinein, in jene Zeit, als man Krankheiten für die Strafgerichte und ähnliches hielt und nicht imstande war, sie anders als nach solchen äußeren Merkmalen zu benennen. Warum also spanische Krankheit, wenn wir klinisch von Influenza oder Grippe sprechen können (von deren Abgrenzung gegeneinander unten die Rede sein wird)? — Sachlich hätte der Name „Spanische Krankheit“ nur dann vorübergehend eine gewisse Berechtigung gehabt, wenn die Seuche wirklich von dort ihren Ausgangspunkt genommen hätte, wie man es aus den meisten Presseäußerungen hätte schließen können. Ob das aber der Fall war, steht keineswegs fest. Daß gerade aus Spanien die ersten ausführlichen Berichte über die Seuche kamen, liegt, wie Sahli wohl mit Recht annimmt, daran, daß dort nicht wie in den kriegführenden Ländern eine Zensur bestand. Man würde also mit der Bezeichnung eine Anschauungsweise vorwegnehmen, die zum mindesten erst bewiesen werden müßte. Wie stehen nun die Dinge tatsächlich?

Die ersten Nachrichten kamen zu uns nach Deutschland aus Spanien im Mai 1918. Damals gab es bei uns noch keine ausgesprochene Epidemie. Nachrichten aus den meisten anderen Ländern hatten wir noch nicht. Jetzt kann man sich aber schon nach dem vorliegenden Schrifttum ein anderes Bild machen. So lesen wir zunächst in einer amerikanischen Arbeit von Evans, daß die Grippe schon vorher in Neapel war, von wo, wie er meint, sie nach Spanien gekommen sein soll. Aus einem englischen Bericht aber (Stichwort „Influenza“), der auch die spanischen Nachrichten erwähnt, erfahren wir, daß die Krankheit fast zu gleicher Zeit bei den englischen und französischen Truppen in Frankreich vorkam, während nach Martin die englische Armee in Frankreich erst im Juni 1918 ergriffen wurde. Auch in der französischen Zivilbevölkerung begann nach Trémolières und Rafinesque (Bésançon) die Grippe schon

im Mai 1918. Zu annähernd gleicher Zeit soll sie auch schon nach einem englischen Bericht in Nord-, West- und Südafrika, in Indien und in Nordamerika gewesen sein. Ähnliches kann man aus den Publikationen, die aus den Vereinigten Staaten stammen, herauslesen, der von Winslow und Rogers aus Connecticut, von Daland aus Philadelphia, von Evans aus Chicago. Und weiter: Benjafield legt für Ägypten den Beginn der Epidemie in den Mai 1918, White gibt dasselbe Datum für Indien an, während nach Nolf und Mitarbeitern die erste Periode der Epidemie bei den indischen Truppen schon auf April bis Juni 1918 fiel. Auch in Neu-Seeland wurde der Beginn der Epidemie von Armitage schon im Mai 1918 beobachtet. Aus China (Kanton) liegt ein Bericht von Cadbury vor; dort trat die Epidemie im Juni 1918 auf und hatte äußerlich einen ganz ähnlichen Verlauf wie die unsrige; Cadbury betont jedoch, daß es sich im großen und ganzen um leichtere Erkrankungen handelte. Auf den Malayischen Inseln beobachtete Scott die Krankheit, im Oktober 1918. In Island verlief nach Matthiasson die Epidemie ähnlich wie bei uns. Ein Teil der Insel konnte jedoch durch Quarantäne frei gehalten werden. Dort trat erst später eine leichte Epidemie, im wesentlichen bei Kindern, auf. Interessant ist ein Bericht aus Neu-Süd-Wales (Stichwort New South Wales), nach dem die Influenza auf dem australischen Festland erst im Januar 1920 erschien, dann aber sehr schwer verlief. Genau so lautet eine Nachricht aus der einsamen Insel Réunion im indischen Ozean von OZOUX, wo die Grippe erst im April 1919 eingeschleppt wurde und dann einen sehr ernsten Charakter hatte. Weiter seien noch Berichte ohne besondere Angaben erwähnt aus Irland (s. d.), aus der Türkei von Weinberg, aus Argentinien von Kraus und Kantor.

Nach allen diesen Angaben kann von einem Ursprung der Krankheit in Spanien nicht mehr die Rede sein. Es läßt sich aber überhaupt nichts daraus ableiten, was zu der Auffassung eines Seuchenganges führen könnte, wie wir ihn aus der Geschichte mancher Seuchen kennen. Die Epidemien liegen vielmehr im großen und ganzen in allen, auch den weit entfernt gelegenen Ländern, zeitlich sehr dicht beieinander oder auch aufeinander, so daß man eher zu der Auffassung einer selbständigen Entstehung an den verschiedensten Stellen kommen könnte. Daß aber auch stellenweise eine richtige Einschleppung stattgefunden hat, zeigen die Nachrichten aus Island, Neu-Süd-Wales und Réunion. Interessant ist es, daß in dem einen Fall (Island) nur eine leichte Epidemie entstand, während in den beiden anderen Fällen die Krankheit sofort in ihrer ganzen Schwere einsetzte.

Es muß aber noch die Frage gesondert geprüft werden, ob die große Grippe-Pandemie wirklich ohne Vorboten entstand. Solche müßten natürlich nicht nur für rein epidemiologische Fragen, sondern auch für manche Seiten der ätiologischen Frage von Belang sein. Für die Beantwortung dieser Frage hält man sich am besten vorwiegend an die mitteleuropäischen Verhältnisse, da sie für uns besser zu übersehen sind. Das Schrifttum gibt hier eine größere Zahl von Anhaltspunkten, die nun besprochen werden sollen.

Vorläufer der Epidemie. Arneth sah an der Front schon im Frühjahr 1915 gehäufte Fälle einer Infektionskrankheit, die von ihm für Influenza gehalten wurde. Burger berichtet über epidemisches Auftreten von Influenza im Winter 1916/17. Nach Ginns kann die Epidemie nicht von Spanien ausgegangen sein, da die Westfront schon im April 1918 eine Grippeepidemie

durchmachte. Graßmann sah, ebenfalls an der Westfront, den Beginn der Epidemie schon im Juni 1918. Grau machte seine Beobachtungen in einer Lungenheilstätte Deutschlands und ihrer Umgebung. Er sah im Oktober und November 1915, Februar 1916, Herbst 1916 und Januar 1917 Epidemien einer Krankheit, die in ihren Symptomen mit denen der großen Epidemie übereinstimmte. Dieselbe Beobachtung machte Schlesinger im Frühjahr 1918 in Berlin. Gruber und Schädel finden es auffallend, daß schon Monate vor dem Ausbruch der großen Seuche im Juli 1918 Lungenentzündungen gehäuft auftraten und sogar kleinere Epidemien influenzaartiger Erkrankungen vorkamen mit ähnlichen Sektionsbefunden wie dann später. Sie sahen derartige Vorkommnisse sogar schon im Frühjahr 1917, Frühjahr 1915 und Winter 1914. Guth weiß aus Ungarn über drei Schübe der Epidemie zu berichten, deren erster schon im April und Mai 1918 erfolgte. Hildebrandt beobachtete eine kleine Influenzaepidemie im Frühjahr 1916. Levinthal macht dieselbe Angabe für einen nordwestlichen Etappenort und sah auch im Herbst 1916 eine größere Anzahl von Grippefällen. v. Hoeßlin betont, daß lange Zeit vor dem Auftreten der allen bekannten Epidemie schon Influenzafälle in Deutschland vorkamen, die offenbar vom Westen her eingeschleppt waren. Kroner berichtet schon im Juli 1918, daß er der echten Influenza ähnliche Erkrankungen gehäuft beobachtete; das muß also im Winter oder Frühjahr 1918 gewesen sein. Embden betont, daß die Grippeepidemien im Felde früher auftrat als in der Heimat. Auch Schittenhelm und Schlicht berichten über eine kleine Epidemie im März und eine größere in Sommer und Herbst 1917 an der Ostfront. Sie sprechen zwar nur von einer „grippeartigen“ Infektionskrankheit, es dürfte sich aber um die richtige Influenza bzw. Grippe gehandelt haben, wie aus ihrer Beschreibung hervorgeht. H. Scholz sah ebenfalls bei der Truppe gehäufte Influenzaerkrankungen im April bis Juli 1915, November 1915 und Juni 1916. Schwenkenbecher berichtet über gehäufte Fälle von Influenza, die an den Fronten und in der Heimat im Frühjahr 1918 vorkamen. Auch Dörbeck ist der Meinung, daß die Ursprünge der Epidemie weit zurückliegen. Er spricht von einem endemischen Auftreten der Grippe in der Zwischenzeit und von dem Vorausgehen kleinerer atypischer Epidemien. Bahrdt ist nach der Statistik einer Lebensversicherung davon überzeugt, daß auch in der Zwischenzeit Influenzafälle vorkamen und Marchand schließt sich seiner Meinung an. Endlich finde ich auch sehr interessante Angaben in der englischen Literatur (von Hedinger referiert). Abrahams und Mitarbeiter beobachteten nämlich im Jahre 1917 gehäuft auftretende schwerste eiterige Bronchitiden mit schwerster Dyspnoe, die in ihrem Verlauf durchaus manchen Fällen unserer Epidemie entsprachen. Auch von pathologisch-anatomischer Seite liegt eine bestimmte Äußerung vor. Busse betont nämlich, daß er schon vor der eigentlichen Epidemie Beobachtungen mit denselben Befunden machte wie später in der Epidemie selbst. Weiter spricht ein englischer Armeebefehl (Stichwort „Report“) von einer influenza-ähnlichen Epidemie des Jahres 1916/17 und weiß auch von einer ein Jahr vorher in Amerika vorgekommenen Epidemie, anscheinend derselben, über die Howard und Albert Auskunft geben. Erwähnt mag auch noch eine Mitteilung v. Beusts werden, daß bei den Schweizer Truppen im Jura im Januar 1917 gehäufte Pneumonien auftraten.

Ich selbst konnte folgendes feststellen. Schon im Mai 1918 sezierte ich zwei Fälle, die durchaus mit den Befunden übereinstimmten, wie sie dann später im Juli so häufig erhoben wurden. Es handelte sich um multiple, durch *Staphylococcus aureus* verursachte Lungenabszesse, die nach dem sonstigen Sektionsbefund nicht auf dem Blutweg entstanden sein konnten. Während ich diese Fälle damals nicht recht unterzubringen vermochte, wurde es mir später klar, daß es sich um Vorläufer der Juliepidemie handeln mußte. Ferner gab es ausgangs des Winters 1917 eine Periode, in der in der Leipziger Garnison auffallend viele Pneumonien mit sekundären Streptokokkeninfektionen zur Sektion kamen. Klinisch konnte man wohl schon von einer Epidemie sprechen. Bei vielen Fällen wurde ausdrücklich bemerkt (Prof. Bittorf, damals leitender Arzt der inneren Abteilung des Reserve-Lazarett I), daß es sich am Anfang um eine influenzaähnliche Erkrankung handelte. Daß ich damals oft Influenzabazillen fand, sei nur nebenher bemerkt.

Noch wichtiger sind auf diesem Gebiet die Beobachtungen der praktischen Ärzte, und da muß gesagt werden, daß in letzten Jahren, von 1914, ja 1913 an dauernd influenzaartige Erkrankungen, oft gehäuft, zur Beobachtung kamen. Das ist mir von verschiedenen Seiten bezeugt worden. Ich bin durchaus der Meinung, daß hier die Erfahrungen der praktischen Ärzte viel mehr die wissenschaftliche Forschung unterstützen müßten. Denn gerade die leichten Influenzafälle bleiben in ihrer Behandlung und haben keinen Anteil an dem Material der Kliniken und Krankenhäuser, aus denen fast ausschließlich die wissenschaftlichen Veröffentlichungen hervorgehen. Ich möchte für die weitere Entwicklung der Influenzaforschung gerade diesen Punkt für sehr bedeutungsvoll halten. Hier befindet sich fraglos eine sehr störende Lücke, über die man bisher fast ganz hinweggesehen hat. Eine ähnliche Meinungsäußerung finde ich in der neueren Literatur nur bei A. W. Fischer und bei Graßmann.

Ich bin damit jedoch auf ein Gebiet gekommen, auf dem starke Meinungsverschiedenheiten bestehen. Es sei nur an die Anschauung erinnert, die in der letzten Zeit besonders von Scheller verfochten wurde und die einen scharfen Trennungsstrich machen will zwischen der epidemischen Influenza und der einheimischen Grippe. Diese Lehre ist schon früher von mir bekämpft worden. Wir kommen damit zu einem der wichtigsten Punkte in der Epidemiologie der Influenza.

Eins kann aber schon jetzt gesagt werden. Es geht aus allen angeführten Beobachtungen, wenn man den Tatsachen nicht Gewalt antun will, mit Sicherheit hervor. Die große Epidemie von 1918 entstand bei uns in Mitteleuropa nicht ohne Vorboten. Die Seuche flackerte hier und da einmal auf, um bald wieder zu erlöschen, bis sie sich dann im Sommer 1918 zu dem großen Brande verdichtete. Wie weit im einzelnen Zusammenhänge bestehen und wie lange man diese zurückrechnen will, ist natürlich schwer zu entscheiden. Daß die Seuche aber wirklich in Spanien entstand und sich von dort, etwa wie wir es von verschiedenen Choleraepidemien wissen, auf die anderen Länder verbreitete, ist nicht nur ganz unwahrscheinlich, sondern muß in das Gebiet der Legende verwiesen werden.

Wir sind hier aber, wie schon betont, auf einem strittigen Gebiet. Denn daß man es in allen erwähnten Fällen mit echten Influenzaerkrankungen zu tun gehabt hat, wird von mancher Seite bezweifelt werden. Das hat seinen

Grund darin, daß es immer noch nicht möglich ist, das Bild der Influenza klinisch gegen ähnliche Erkrankungen scharf abzugrenzen. Aber ganz wird man jene Beobachtungen doch nicht aus der Welt schaffen können. Zumal darf die Tatsache, daß in der Hauptepidemie die Erkrankungen im Durchschnitt viel schwerer verliefen, nicht gegen den Zusammenhang sprechen. Ich bin der Meinung, daß die meisten früheren Beobachtungen auch für solche echter Influenza gelten müssen und daß der ernste Verlauf der Hauptepidemie durch neu hinzugekommene Momente, die wir in den schweren Sekundärinfektionen sehen müssen, bedingt war, ein Punkt, der noch näher zu erörtern sein wird.

Wir haben nun aber noch die Frage zu behandeln, welche Rolle die Influenzabazillen in den der großen Epidemie vorausgegangenen Krankheitsfällen gespielt haben. Natürlich gelten auch hier dieselben Überlegungen, wie für die Untersuchungsergebnisse der großen Epidemie. Sehen wir uns die Befunde einmal an. Levinthal teilt mit, daß in einem hohen Prozentsatz der klinischen Influenzafälle die Diagnose bakteriologisch durch den Befund von Influenzabazillen bestätigt wurde. Hildebrandt fand bei seinen Fällen von Influenzamyositis Influenzabazillen im Sputum. Arneth konnte oft den Influenzabazillus nachweisen. Paltauf fand im Winter 1914/15 im Bronchialsekret von Fleckfieberkranken Influenzabazillen. Ferner erwähnt Czaplewski Influenzabazillen-Befunde außerhalb der Epidemie. Auch v. Hößlin hat anscheinend schon in den früheren Fällen Influenzabazillen gefunden. Burger fand in seinen Fällen von Myositis keine Influenzabazillen, hatte aber einen positiven Widal. Schittenhelm und Schlecht fanden keine Influenzabazillen, haben aber anscheinend nur Blutuntersuchungen gemacht. Kroner konnte keine Influenzabazillen nachweisen. Guth macht keine Mitteilungen über bakteriologische Untersuchungen, ebenso Korach, Schwenkenbecher, Gjnns, Scholz, Grau, Gruber und Schädel. Dagegen fanden Abrahams und seine Mitarbeiter in 7 von 8 Fällen im Bronchialeiter sehr reichlich Influenzabazillen. Auch bei der erwähnten im Jahre 1916/17 in der englischen Armee beobachteten Epidemie wurden Influenzabazillen nachgewiesen.

Wir haben hier also gewissermaßen ein ähnliches Bild, wie es vorher für die Untersuchungen aus der großen Epidemie geschildert wurde. Ein Unterschied ist aber vorhanden. Andere Mikroorganismen werden als die Erreger nicht beschrieben, während in der letzten Zeit mancher altbekannte und mancher neue angeschuldigt wurde. Ich vermerke hier zunächst nur diese Tatsache; in andern Zusammenhänge wird sie noch näher zu würdigen sein. Für die negativen Befunde werden, wie schon erwähnt, dieselben Einwendungen gelten können, die oben angeführt wurden. Was hier betont werden sollte, ist das, daß Vorläufer der großen Epidemie bestehen, in denen zweifellos der Influenzabazillus eine Rolle spielte.

Ich verfüge hier aber auch über eine große Zahl eigener Untersuchungen, die schon an verschiedenen Stellen veröffentlicht sind und die ich kurz zusammenfassen möchte. Im Winter 1913/14 konnte ich Anschluß an drei anatomisch untersuchte Fälle von Influenza-Infektion in anderen Fällen von Bronchitiden Influenzabazillen feststellen. Systematische Untersuchungen der Monate Januar bis März 1915 zeigten, daß parallel dem Vorkommen von „katarrhalischen Fiebern“ in der Bevölkerung am Leichenmaterial in einem hohen Prozentsatz der Bronchitiden Influenzabazillen nachweisbar waren.

Während ich in der ersten Veröffentlichung den Verdacht aussprach, es könnte eine Influenzaepidemie im Anzug sein, glaubte ich auf Grund der in der zweiten niedergelegten Befunde das Bestehen einer Influenzaepidemie annehmen zu müssen. In der folgenden Zeit wurden zwar systematische Untersuchungen nicht gemacht, aber Stichproben zeigten, daß die Verhältnisse etwa die gleichen geblieben waren. Im Winter 1916/17 wurden dann aber wieder größere Untersuchungsreihen gemacht. Influenzabazillen wurden reichlich gefunden, nicht nur bei gewöhnlichen Bronchitiden an Leichen, sondern auch bei Fällen, die klinisch als influenzaartige Erkrankungen imponiert hatten. Dasselbe gilt für den Winter 1917/18. Die in diesen Jahren untersuchten Fälle hatten zum Teil schon Ähnlichkeit mit denen aus der großen Epidemie der dann folgenden Zeit, besonders was die damals schon oft auftretenden sekundären Infektionen mit Streptokokken betrifft. Die Arbeit, in der ich diese Befunde mitteilte, ist leider erst im Januar 1920 erschienen. Sie hätte sonst die später arbeitenden Autoren vielleicht hier und da in ihren Schlußfolgerungen beeinflussen können. Die weitere Verwertung meiner Befunde, auch die der pathologisch-anatomischen, soll weiter unten erfolgen. Zuerst wird es notwendig sein, auf die Beziehungen der pathologischen Anatomie zur ätiologischen Frage einzugehen.

Pathologisch-anatomische Gesichtspunkte. Es ist hier und da dem Bedauern darüber Ausdruck gegeben worden, daß es kein für die Influenza oder auch für die durch den Influenzabazillus hervorgerufenen Erkrankungen typisches pathologisch-anatomisches Bild gebe. Das ist aber nicht richtig. Schon Pfeiffer selbst hat sich eingehend mit der pathologischen Anatomie der Influenza im Anschluß an seine ätiologischen Studien beschäftigt, und andere Forscher haben sich ebenfalls dazu geäußert. Ich selbst habe in einer ausführlichen Arbeit das Material kritisch gesichtet und habe dann in derselben Arbeit und in einer weiteren auf Grund eigener Untersuchungen, wie ich glaube mit aller wünschenswerten Klarheit, die pathologisch-anatomischen Veränderungen der durch Influenzabazillen hervorgerufenen Lungenerkrankungen festgelegt. Diese sind, um es noch einmal zusammenzufassen, folgende: Neben banalen Veränderungen, die vielleicht dem Influenzabazillus zur Last gelegt werden können, führt er auch zu ganz charakteristischen Bildern. Es handelt sich um schwerste eitrige Bronchitiden und vor allen Dingen Bronchiolitiden mit Lungenblähung. Dabei können auch die Bronchialwandungen zellig, mit Lymphozyten und dann mit Plasmazellen, infiltriert sein. Die Schädigung der Bronchialwand führt dann zu Erweiterungen, wiederum gerade der kleinsten Bronchien und Bronchiolen, eventuell mit Eindickung des Exsudates. Zum Bilde gehören ferner kleine miliare oder „azinöse“ bronchopneumonische Infiltrate, in denen regressive Prozesse bald eintreten. Endlich können sich obliterierende Prozesse in den pneumonisch infiltrierten Teilen und den kleinen Bronchien einstellen. Die Bronchiolitis obliterans ist wahrscheinlich in der Regel auf eine Influenzabazillen-Infektion zurückzuführen. — Es war nun die Frage, ob man denselben pathologisch-anatomischen Bildern auch bei der großen Epidemie wieder begegnen würde. Das ist geschehen, wenn auch nicht in dem Maße, wie man es nach einer einfachen Auffassung hätte erwarten müssen. Einige Zitate mögen ein Bild davon entwerfen. Beneke sah einmal einen tödlichen Ausgang durch allgemeine Bronchialverstopfung infolge eitriger Bronchiolitis, in der reichlich Influenzabazillen gefunden wurden.

Berblinger beobachtete unter anderm auch kleine azinöse Pneumonien. Borst erwähnt kurz „peribronchitische“ Erkrankungen. Bossert und Leichtentritt sahen im Kindesalter Erkrankungen mit Bronchiektasien. Bronchiektasen werden noch von anderen (Parodi u. a.) erwähnt, chronische Lungenprozesse von Hildebrandt, H. Strauß u. a. Dietrich weiß von Bronchiolitiden mit Lungenblähungen zu berichten und fand mikroskopisch auch die anliegenden Alveolen betroffen. Glaus und Fritzsche sahen, ganz entsprechend den von mir geschilderten Bildern, wenn auch selten, Fälle, bei denen eine eitrige Bronchitis und Bronchiolitis mit peribronchitischen Herden das Bild beherrschte. Löhlein erwähnt Fälle von Bronchiolitis, die durch Verstopfung der Luftwege zum Erstickungstod führten. Löwenfeld betont, daß die kapilläre eitrige Bronchitis gerade in allen frischen Fällen nie fehlte und der typische Befund für die Seuche sei; alles andere sei die Folge von Sekundärinfektionen. Lubarsch hebt hervor, daß der Tod zuweilen auf Verstopfung infolge Ausfüllung der Bronchien mit Eiter zurückzuführen sei. Marchand beschreibt Bilder von Bronchiolitis und kleinen bronchopneumonischen Herden, wie sie ganz meinen früheren Befunden entsprechen und bei denen er auch beginnende Organisationsprozesse feststellen konnte. Milaslovich hebt die eitrige Bronchiolitis hervor, ohne allerdings den eigentlichen Verhältnissen ganz gerecht zu werden, Siegmund beschreibt Bilder von Bronchiolitis und miliärer Bronchopneumonie in Übereinstimmung mit meinen früheren Befunden; dieselben Befunde werden im britischen Armeebericht erwähnt (Stichwort „Report“). Wegelin sah in einem Fall frühzeitige Organisation des Exsudates. Schmorl erwähnt für länger dauernde Fälle Bronchiektasen und Bronchiolitis obliterans. Ich selbst konnte eine Anzahl von Fällen beobachten, wie sie meinen früheren Befunden, einschließlich der Bronchiolitis obliterans, durchaus entsprechen. Während des letzten Schubes der Seuche im Winter 1920 wurden solche Befunde des öfteren bei Kindern erhoben. Auch klinisch wurden natürlich Beobachtungen gemacht, die mit solchen Befunden übereinstimmen; ich nenne nur v. Bergmann u. a., dann Liebmann und Schinz, die miliäre Herde im Röntgenbild sehen. Edelmann sei noch erwähnt, dessen Beschreibung der durch das eigentliche Influenzavirus gesetzten Veränderungen gut mit den geschilderten Bildern übereinstimmt.

Beobachtungen also, die in das von mir entworfene Bild hineinpassen, sind in größerer Zahl gemacht worden und es ist vielleicht nicht überflüssig, darauf hinzuweisen, daß sich unter den Namen der Autoren, die sie erwähnen, gerade die der besten pathologischen Anatomen befinden. Wir können also sagen, daß Veränderungen, wie sie auf die Wirksamkeit des Influenzabazillus zurückgeführt werden können, während der Epidemie gehäuft beobachtet worden sind, sei es nun, daß Influenzabazillen in ihnen nachgewiesen wurden oder nicht. Auch das Bild der Bronchiolitis obliterans tauchte hier und da auf, wie es zu erwarten war, und die Frage, die Hart in dieser Hinsicht auf Grund meiner früheren Befunde stellte, kann somit bejaht werden. In jedem Fall fügen sich diese Feststellungen in die bisherige Darstellung gut ein. Wenn Skeptiker noch Mängel in dem Bilde sehen, so muß ich ihnen zunächst Recht geben, verweise aber auf die weiter unten erfolgenden Erörterungen. Wenn übrigens zahlreiche Autoren die hier beschriebenen Veränderungen pathologisch-anatomischer Natur nicht erwähnen, so wird das daran liegen, daß sie sie entweder

übersahen oder daß sie ihnen gegenüber den andern großartigeren, schwereren Prozessen als unbedeutend erschienen¹⁾. Es muß hier gleich betont werden, daß in der Tat am Sektionstisch die schweren eitrigen Prozesse ganz im Vordergrund standen, die allerdings direkt mit der Tätigkeit des Influenzabazillus nichts zu tun haben. Ich möchte diese Veränderungen zunächst einfach als Komplikationen der Grippe bezeichnen, werde sie aber bald noch näher zu würdigen haben.

Auf einige Punkte aber möchte ich hier noch kurz eingehen, das ist zunächst die Frage der Gefäßschädigung im mikroskopischen Bild, die sich äußern kann in Gefäßerweiterungen, Blutungen und Thrombosen. Wenn die Neigung zu Blutungen zu den Charakteren der Influenzaerkrankungen gehören soll, wie es in dieser Periode wohl zum ersten Male von Lubarsch ausgesprochen, dann von zahlreichen anderen Autoren hervorgehoben wurde, so wird sich auch hier die Frage erheben, ob es sich dabei um eine primäre Wirkung des Influenzaerregers handelt oder ob die Infektionen mit den gewöhnlichen Eitererregern die Schuld tragen. Mir will es scheinen, als ob wir hier nach unserem bisherigen Material noch nicht genügend klar sehen können, obwohl manches dafür spricht, daß gerade der Influenzabazillus eine solche Wirkung auszuüben imstande ist. Bei dem weiteren Studium des ätiologischen Problems wird man auch hierauf achten müssen. Meine eigenen früheren Untersuchungen über die Influenzaerkrankungen der Lunge können auf diesem Gebiet nur *cum grano salis* erwähnt werden, wengleich es auch nicht unwahrscheinlich ist, daß die dabei gefundenen Blutungen in der Lunge auf eine direkte Gefäßschädigung durch die Influenzabazillen zurückzuführen sind. Es wurden aber auch Thrombosen in den Lungenarterienästen festgestellt und diese können natürlich für die Erklärung der Blutungen nicht vernachlässigt werden. Solche Thrombosen, die mit einiger Sicherheit auf eine primäre Schädigung der Gefäße durch die Influenzaerreger bezogen werden könnten, sind im Verlauf der Epidemie, wie es scheint, noch nicht beschrieben worden. Was Oberndorfer und nach ihm andere beschrieben, wird wohl mit einiger Sicherheit auf die Rechnung der Eitererreger zu setzen sein. Wenn Kinsella über eine verzögerte Blutgerinnung bei Influenza berichtet, so wird diese Angabe noch einer Nachprüfung bedürfen. — Von einigen Autoren wird auch die pralle Gefäßfüllung besonders hervorgehoben. Askanazy spricht direkt von vasomotorischen Lähmungen im mikroskopischen Bild und andere Autoren äußern sich ähnlich. Es wurde oben schon betont, daß man hier Beziehungen zu den klinischen Symptomen am Zirkulationsapparat finden und unter Umständen auch Schlüsse auf die Ätiologie ziehen könnte, nur glaube ich, daß auch bei diesen Veränderungen die klare Analysierung der Bilder noch Lücken aufweist; die Eitererreger sind auch hier die Störenfriede. — Auch die Rolle der Influenzaerreger bei allen möglichen anderen im Verlauf der Grippe beobachteten hämorrhagischen Prozessen ist noch nicht spruchreif; ja selbst die Beziehungen mancher dieser Prozesse, insbesondere auch der Enzephalitiden und Myelitiden, zur Influenza

¹⁾ Nachtrag bei der Korrektur. In einer soeben erschienenen Arbeit (The Johns Hopkins Hospital Reports, Vol. XX. Fasc. 2. 1921. p. 149) beschreibt Mac Callum einige Fälle von I.-B.-Erkrankungen der Lunge, die bis zur Bronchiolitis obliterans mit meinen Schilderungen in Zieglers Beiträgen vollkommen übereinstimmen. Er erkennt den I.-B. allerdings als den wesentlichen Erreger der Epidemie nicht an.

überhaupt sind noch nicht genügend aufgeklärt. Die Fälle des ersten Beschreibers von „enzephalitischen“ Prozessen bei Influenza, Nauwerks, sind jedenfalls ganz anderer Natur. So wird man auch auf diesem Gebiet zunächst nicht viel für die ätiologische Frage gewinnen können. Ich möchte darum auch von einer Besprechung der diesbezüglichen Meinungsäußerungen ganz absehen, zumal da das Schrifttum darüber schon unübersehbar groß geworden ist. Ich verweise auf die neueren Arbeiten von Olsen, Reichert, Kayser-Petersen, Eichhorst, und die ausländischen von Neve, Brasher, Crofton, Fodor.

Von einigen Autoren (Stettner, Miloslavich) werden auch die pseudomembranösen Entzündungen der Luftwege als für die Influenza pathognomonisch bezeichnet. Dem möchte ich aber widersprechen. Es handelt sich in den beschriebenen Fällen wohl auch eigentlich gar nicht um pseudomembranöse, sondern um nekrotisierende Oberflächenentzündungen (cf. auch Versé), und diese werden nach meinen Erfahrungen, die wohl auch denen anderer entsprechen, im wesentlichen durch *Staphylococcus aureus* erzeugt.

Anders steht es mit den von Askanazy und später von Schmidtman beschriebenen metaplastischen Vorgängen am Epithel der Luftwege in Gestalt von Umbildung des Epithels in Pflasterepithel. Solche Bilder, wie sie Askanazy für die Trachea beschreibt, glaube ich auch gesehen zu haben, kann aber leider über mikroskopische Untersuchungen nicht berichten. Dagegen sah ich in der letzten Zeit bei verschiedenen typischen Grippefällen bei Kindern mit positiven Influenzabazillen-Befunden das Auftreten von Pflasterepithel in den größeren und mittleren Bronchien. Das sind Dinge, die man sich wohl als die Folgen der Wirkung des Influenzabazillus vorstellen könnte, hat er doch nach meinen früheren Untersuchungen und den oben erwähnten Befunden die Eigenart, hartnäckige subchronische und chronische Reize auszuüben und gehören doch die Epithelmetaplasien zu den durch solche Reize geschaffenen Veränderungen.

So mögen alle die zuletzt erwähnten pathologisch-anatomischen Veränderungen darum hier ihren Platz haben, weil sie unter Umständen bei der Frage nach der Ätiologie der ganzen Krankheit mitzusprechen imstande sind. Auf alle anderen Beobachtungen der pathologischen Anatomen — ich erwähne noch Berblinger, Dürck, Ghon, Goedel, Fahr, B. Fischer, Emmerich, Dietrich, Goldschmid, Gruber und Schädel, Erdheim, Elias, Kaiserling, Prym, Versé, Roffo, Harbitz, Symmers, Koopmann — soll hier nicht eingegangen werden, weil sie nicht unmittelbar für die hier zur Diskussion stehende ätiologische Frage zu verwerthen sind.

Soweit die tatsächlichen Feststellungen über Influenzabazillen-Befunde in Betracht kommen, sind wir nun zu einem gewissen Abschluß gelangt. Es bleiben aber noch mancherlei Fragen zu erörtern, die einmal mit dem ätiologischen Problem an sich, dann aber auch mit dem eigenartigen epidemiologischen Verhalten der Seuche in Zusammenhang stehen. Wenn wir auf die bisherigen Ausführungen zurückblicken, so würde man sich einer Täuschung hingeben, wenn man behaupten wollte, daß für die Rolle des Pfeifferschen Bacillus als Erreger der Influenza der lückenlose Beweis geführt wurde. Es bestehen noch mannigfache Unklarheiten, auf die ich noch näher eingehen muß. Aber es muß doch andererseits betont werden, daß alle Gründe, die gegen den Pfeifferschen Bazillus geltend gemacht wurden, nicht stichhaltig sind, sondern auf

Grund unserer sonstigen Erfahrungen und Anschauungen ihre Widerlegung finden konnten.

Virulenzproblem und Epidemiologie. Zu den ungeklärten Punkten gehört zunächst das Virulenzproblem in epidemiologischer Beziehung, d. h. also nicht die einfache Frage, ob der Influenzabazillus überhaupt ein krankmachender und also für den Menschen virulenter Keim ganz im allgemeinen ist; denn darüber besteht überhaupt keine Diskussion. Sondern es handelt sich um die andere viel wichtigere Frage, wie die Virulenz sich in epidemiologischer Beziehung verhält, wo wir die Erklärung dafür zu suchen haben, daß bald nur sporadische Fälle und kleinere unbedeutende Epidemien, bald gewaltige Epidemien, wie wir auch jetzt eine erlebten, auftreten.

Es werden damit Fragen von allgemeinerer Bedeutung berührt. Sie drängen sich bei den meisten Infektionskrankheiten auf und sind natürlich auch im Laufe des bakteriologischen Zeitalters oft genug in konkreten Fällen erörtert worden. Aber an zusammenfassenden Darstellungen mangelt es. So sind sie auch z. B. in einer der besten Darstellungen der allgemeinen Epidemiologie, der von P. Th. Müller, nicht gerade in den Vordergrund getreten. Ich glaube, daß das ein Grund dafür ist, warum viele wichtige Beobachtungen und Gesetze aus diesem Forschungsgebiet noch nicht Allgemeingut der Ärzte geworden sind. Sehr zu begrüßen war daher ein Aufsatz von Gotschlich aus dem Frühjahr 1919, dem ein schon vor dem Auftreten der Influenzaepidemie gehaltener Vortrag zugrunde liegt. In diesem Aufsatz „Über das Werden und Vergehen von Infektionskrankheiten“ faßt Gotschlich die wichtigsten Errungenschaften unserer neueren Kenntnisse auf diesem Gebiet übersichtlich zusammen. Es wird daher von Nutzen sein, den folgenden Überlegungen einen Überblick über die Arbeit Gotschlichs voranzuschicken. Gotschlich bezeichnet die Infektion als den „Ausdruck der Lebens- und Vermehrungsfähigkeit eines Parasiten in einem höheren Organismus“ und sagt weiter: „Parasiten entstehen durch phylogenetische Entwicklung aus freilebenden verwandten Arten“. Die phylogenetische Anpassung erfolgt entweder indirekt (Zwischenwirt) oder direkt. In welcher Weise das geschehen kann, zeigt sich, wie der Verf. darlegt, in der Tatsache eines gewissen Systems, in das wir die Infektionskrankheiten bringen können: Stufenleiter von pathogenen zu saprophytischen Mikroorganismen, Auftreten verwandter Arten in enger Beziehung zu den Infektionskrankheiten, natürliche Gruppen unter den Infektionskrankheiten selbst, ungleiche Ausbildung der spezifischen Eigenschaften der einzelnen Infektionserreger innerhalb der verschiedenen natürlichen Familien. Gerade letztere Tatsache läßt das Gesetz aufstellen, „daß die Spezifität des Erregers nicht etwas schlechthin Gegebenes und Unveränderliches, sondern etwas Gewordenes, ein Produkt der phylogenetischen Entwicklung, und zwar ein in sehr ungleichem Grade differenziertes Ergebnis derselben darstellt“. Man kann mit Gotschlich die Spezifität bzw. Pathogenität oder Virulenz der Infektionserreger nach unseren heutigen Kenntnissen nicht als etwas Starres, ein für alle Mal Gegebenes betrachten, sondern als etwas der Entwicklung Unterworfenes, gleich wie der Artenbegriff im allgemeinen sich von der starren Formulierung Cuviers in die Darwins auflöste. Nun zeigt aber Gotschlich, daß wir den Werdegang der phylogenetischen Entwicklung an den Mikroorganismen auch heute noch beobachten und an den epidemiologischen und biologischen Tatsachen ver-

folgen können. Er bringt dazu eine Anzahl Beispiele, von der Cholera, der Pest, der spinalen Kinderlähmung, der Genickstarre, der Influenza, „die nach jahrzehntelangen seuchefreien Perioden plötzlich wieder zu epidemischer, ja zu pandemischer Ausbreitung über die ganze Erde gelangt“ usw., Beispiele, die im einzelnen den meisten Forscher bekannt sein mögen. Dahin gehören auch die bekannten Tatsachen über spontanes Aufhören oder der dauernden Abschwächung der Seuchen. „Im Zusammenhang mit solchen epidemiologischen Veränderungen einer Infektionskrankheit steht häufig die gleichzeitige biologische Veränderung des Erregers, und zwar im Sinne einer spontanen und sprunghaft auftretenden Variation“, die man früher als ein Kuriosum betrachtete. „Aber neuerdings mehren sich doch die Erfahrungen, daß eine Variation des Erregers in einer ganzen Reihe von epidemiologisch zusammenhängenden Erkrankungsfällen, und zwar im gleichen Sinne, beobachtet werden und daß eine solche dauerhaftere Abweichung vom normalen Typus im Zusammenhang mit epidemiologischen Besonderheiten steht. Ich möchte diese Erscheinung als regionäres Variieren bezeichnen; es ist dabei bemerkenswert, daß die Abweichungen vom normalen Typus, die bei solchen örtlichen und zeitlich auseinander liegenden Gruppenerkrankungen beobachtet worden sind, nicht etwa regellos und in beliebiger Mannigfaltigkeit erfolgen, sondern daß dieselbe Variation an verschiedenen Orten und zu verschiedenen Zeiten auftritt; es müssen also offenbar in der Leibessubstanz des Erregers verschiedene Anlagen in latentem Zustand präformiert existieren, nach deren Richtung hin dem Variieren von vorneherein die Wege gewiesen sind.“ Auch hierfür werden mannigfache Beispiele angeführt, und der Schluß ergibt sich von selbst, daß „das unter unseren Augen stattfindende Variieren der Krankheitserreger das Verständnis anebnet für das Werden und Vergehen der Infektionskrankheiten“.

Diese Ausführungen Gotschlichs, die unanfechtbar sind, sollten den folgenden Ausführungen vorangehen. Sie können gewissermaßen als leitende Gedanken dienen. Sie bringen dem, der sich in den letzten Jahren mit diesen Dingen beschäftigt hat, nichts Neues, sie geben aber in klarer Weise ein richtiges Bild von dem, was uns die Erfahrungen der letzten Forschungsepoche auf diesem Gebiet gelehrt haben.

Bedeutung der Zwischenglieder. Nun vertreten aber manche Autoren die Anschauung, daß das Vorkommen der Influenzabazillen in epidemiefreien Zeiten gegen ihre ätiologische Bedeutung in den Epidemien spreche. So sagt Mandelbaum, wenn der Erreger der Influenza schon vorher überall vorhanden gewesen ist, dann hätte die Epidemie auch an verschiedenen Stellen ausbrechen müssen. Sie hätte aber ihren Ausgangspunkt von einer Stelle — Mandelbaum meint offenbar Spanien — genommen. Der Erreger der großen Epidemie müsse sehr infektionstüchtig sein; der Influenzabazillus sei es in den letzten Jahren nicht gewesen, also könne er auch nicht der Erreger der Epidemie sein. Friedberger äußert sich ähnlich. Auch A. W. Fischer bekennt, ihm sei es unverständlich, warum ein Erreger, der dauernd endemisch verbreitet ist, plötzlich eine solch riesige Epidemie verursachen sollte. Schottmüller vertritt einen ganz ähnlichen Standpunkt und Kruse spricht sich ebenfalls ähnlich aus, indem er auf die früheren Influenzabazillen-Befunde hinweist. Man müßte, wäre der Influenzabazillus der Erreger, annehmen, daß die jetzige (1918) Epidemie allenthalben autochthon entstanden sei. Sie sei aber aus Spanien

gekommen. Wer das leugnen wollte, sagt er, müßte die Annahme machen, daß die in der Welt schon früher verstreuten Influenzabazillen zu annähernd gleicher Zeit überall gewissermaßen wild geworden wären, epidemiologische Kraft gewonnen hätten. Wie sollte man sich das erklären, fragt er, welcher Art könnten die atmosphärischen oder sonstigen Einflüsse sein, die überall die plötzliche Veränderung der Bazillen oder die Disposition zur Erkrankung erzeugt hätten? Ähnlich auch Sobernheim, der darüber erstaunt ist, daß der Influenzabazillus „wie durch ein Wunder“ seine Infektiosität wieder erlangt haben könnte. Soweit in diesen Erörterungen die Annahme vorkommt, die Seuche sei in Spanien entstanden und sei von dort auf die anderen Länder übersprungen, mögen die oben angeführten Tatsachen für sich sprechen. Stellt man sich auf den Standpunkt, eine Epidemie, die in verschiedenen Landstrichen auftritt, müsse von einer einzigen Stelle ausgegangen sein, so fehlt hier zum mindesten jeder Beweis dafür, daß diesmal Spanien der Ausgangspunkt war. Auch daß die Entwicklung der Seuche zu ihrem schweren epidemischen Charakter in Spanien stattgefunden hat, wie Sobernheim es ausdrückt, ist keineswegs richtig. Aber muß denn tatsächlich bei jeder Pandemie ein einziger Ausgangspunkt bestehen, wie wir es etwa bei der Pest und Cholera oft beobachten? — Das möge für manche Epidemien Geltung haben, aber eine solche Anschauung verallgemeinern zu wollen, hieße den tatsächlichen Verhältnissen Gewalt antun. Für die Influenza ist jedenfalls kein ein für alle Mal bekannter primärer endemischer Seuchenherd vorhanden, wie wir es etwa von der Pest wissen. Bestände er, so würden wir ihn bei dem heutigen Stande unseres Wissens von der geographischen Verbreitung der Krankheiten kennen. Wir können also getrost sagen: ein solcher Herd existiert nicht. Wir wissen aber auch nichts davon, daß sich seit den 90er Jahren, als die Epidemie zum letzten Mal mit ihrer ganzen Schwere auftrat, die Seuche irgendwo in ihrer damaligen Gestalt gehalten hat, von wo aus nun eine neue Pandemie entstehen konnte. Die früheren „Seuchenzüge“ der Influenza kamen nach der allgemeinen Anschauung von Osten her, aber wo der eigentliche Ursprungsherd zu suchen war, ist nirgends recht ersichtlich. Die jetzige Influenza will man aus dem Westen eingeführt wissen, was ebenfalls, wie wir sahen, nicht richtig ist. Ich habe den Eindruck, daß die epidemiologische Forschung auf diesem Gebiet, selbst was den rein äußeren Verlauf der Epidemien betrifft, noch recht im argen liegt, wobei die ganze Frage wieder ungemein dadurch kompliziert wird, daß keine rechte, unangreifbare klinische, geschweige denn ätiologische Abgrenzung der einzelnen Krankheitsfälle möglich war.

Übrigens läßt sich auch über die aktuelle Epidemie noch kein ganz klarer Überblick geben, obwohl ich oben eine Anzahl interessanter Daten geben konnte. Für gewisse Einzelheiten über die Verbreitung bei uns und in den Nachbarlanden gibt es noch manche interessante Beobachtung, ich nenne die Namen Kayser-Petersen, Brandt, Federschmidt, v. Gruber, Wagner, Gins, Guth, Böhm, Wätzold, K. Frey, Sobernheim, Marcovici, Koenig, Pieper, Lemcke, Heyn, Friis-Møller, A. Böhm, Reiche. Aber zu einer klaren Vorstellung des Gesamtbildes, wie wir es von anderen Seuchenzügen kennen, kann man auf Grund aller dieser Beobachtungen noch nicht gelangen. — Wir haben es bei der Influenza offenbar mit reinen Kontaktinfektionen zu tun, und bei diesen liegen die Verhältnisse

zweifellos viel komplizierter als bei manchen anderen Seuchen. Wir dürfen hier genau so wenig wie anderswo den Standpunkt einer sozusagen orthodoxen Bakteriologie einnehmen, die mit der völligen Konstanz der einzelnen Bakterienarten rechnet und pathogene Bakterien streng von nicht pathogenen trennt, von Bakterienbefunden außerhalb der Epidemien und bei nicht Erkrankten nichts wissen will. Diese Anschauungen bestehen nach unseren heutigen Erfahrungen auf kaum einem Gebiet der Bakteriologie mehr zu Recht. Für die Erreger der Kontaktinfektionen ist doch die Anschauung unmöglich, daß sie irgendwo in der Welt plötzlich, ohne Vorboten zum Vorschein kommen, vielleicht bei einem einzigen Menschen, und dann von da aus die Krankheit sich weiter verbreitet und schließlich zur Epidemie und Pandemie führt. Ich möchte vielmehr an die obigen Ausführungen Gotschlichs erinnern, wo er von dem zeitlichen und örtlichen Variieren spricht, das unabhängig voneinander geschehen kann. Wir müssen also auch mit einem annähernd gleichzeitigen Virulentwerden ein und derselben Bakterienart an verschiedenen Stellen rechnen, wobei natürlich für die weitere Verbreitung einer Seuche selbstverständlich auch jene Momente in Betracht kommen, die uns bei manchen Epidemien von „Seuchenzügen“ sprechen lassen. In jedem Fall müssen wir eine Kontinuität von einer Epidemie zur anderen annehmen. So spricht auch Pfeiffer aus, daß die großen Epidemien „offenbar Vorläufer und Nachzügler“ haben, „welche die Verbindung zwischen den Hauptinfluenzazügen darstellen“, und er betont ausdrücklich, daß eine Konservierung der Influenzabazillen in der freien Natur nicht möglich sei. Dazu mögen auch noch die Untersuchungen Negrettes aus dieser Epidemie erwähnt werden, der in der Luft der Krankensäle usw. Influenzabazillen nicht nachweisen konnte.

Die Zwischenglieder zwischen den einzelnen Epidemien können gegeben sein in miteinander zusammenhängenden sporadischen Fällen, auch leichter Natur, oder in kleineren Epidemien oder endlich darin, daß die Erreger sich in einem nichtinfektiösen Zustand oder auch als Begleitbakterien bei anderen Krankheiten von Mensch zu Mensch (oder auch über Tiere) fortpflanzen und bei irgend einer Gelegenheit wieder ihre besondere Virulenz erlangen. Dazu sollen noch einige Autoren gehört werden, die neuerdings zu ähnlichen Anschauungen gelangt sind. So läßt Olsen in seiner letzten Arbeit den Influenzabazillen-Befunden außerhalb der Epidemien volle Gerechtigkeit widerfahren und denkt an Dauerausscheider u. ä. Kißkalt hält es für sehr wohl denkbar, daß die Krankheit dauernd herrscht, ohne große Bedeutung zu erlangen und nur von Zeit zu Zeit als heftige Seuche die Länder durchzieht. Besonders aber hat Neufeld betont, daß das Influenzavirus offenbar in einer wenig virulenten Form dauernd bei uns verbreitet ist, da man ja keinen Anhalt dafür hat, wo etwa ein endemischer Herd gelegen sei. Er glaubt, daß sich Influenzabazillen in epidemiefreien Zeiten bei uns in Kindern fortpflanzen. Von Ausländern betont Stallybraß die Bedeutung der leichteren Zwischenepidemien, in Deutschland noch Messerschmidt. — Dagegen wollen Seligmann und Wolff aus der Tatsache, daß im Laufe des Jahres 1919 eine große Verbreitung der Influenzabazillen bei nicht Influenzakranken (Tuberkulose, Keuchhusten, Masern) bestand, den Schluß ziehen: „Der allgemeinen Disposition für Influenza steht eine ebensolche für Influenzabazillen-Erkrankung nicht gegenüber“, und wollen darum die ätiologische Bedeutung

der Influenzabazillen ablehnen und die Bedeutung der Influenzabazillen-Befunde in der Zwischenzeit als Bindeglieder zwischen den Epidemien leugnen. — Wir können ihm in diesen Gedankengängen nicht folgen, da wir eine weniger orthodoxe Anschauung von dem Werden und Vergehen der Infektionskrankheiten haben. Denn was A. W. Fischer und anderen, die sich über die I.-B.-Befunde außerhalb der Epidemien wundern, unverständlich ist, das muß umgekehrt als eine notwendige Voraussetzung für die Entstehung einer Epidemie wie der letzten gefordert werden. Was Kruse betrifft, so möchte ich es dahin gestellt sein lassen, was dem menschlichen Geist schwerer zu begreifen ist, die Annahme, daß die Bedingungen zur Entstehung einer Epidemie sich nur an einer eng umschriebenen Stelle plötzlich erfüllen können, oder die andere, daß das zu annähernd gleicher Zeit an verschiedenen Stellen geschah. Man erinnere sich dazu einmal der seit Juli 1818 beobachteten Tatsachen. Damals in unseren Breiten ein gewaltiges Entstehen der Epidemie, dann bis in den Oktober hinein überall ein derartiger Rückgang, daß man fast von einem Erlöschen sprechen konnte; sodann im Herbst überall ein neues noch stärkeres Anschwellen in quantitativer und qualitativer Beziehung. Dann kam das allmähliche Erlöschen, und im Laufe des Jahres 1919 werden wohl die meisten Beobachter von Zeit zu Zeit haben feststellen können, daß die Epidemie äußerlich, was wenigstens die schweren Krankheitsfälle betrifft, so gut wie erloschen war. Im Winter 1920 hatten wir wieder ein neues Aufflackern zu verzeichnen. — Wird nun jemand ernstlich annehmen wollen, daß auch hier immer wieder ein einziger Ausgangspunkt bestand? Die Antwort ist leicht. Es ist sonnenklar, daß die überall zu annähernd gleicher Zeit auftretenden neuen Schübe der Epidemie auf Grund der gleichen, uns nicht näher erkennbaren Einflüsse entstanden. Diese Einflüsse hängen aber zum Teil mit den Bedingungen eng zusammen, wie sie durch die vorausgehenden Schübe der Epidemie geschaffen wurden. Was nun für die allen bekannten neuen Schübe gilt, sollte das nicht auch Geltung haben für das erste, durch seine schlimmen Folgen allen ohne weiteres sichtbare Aufflammen der Epidemie? Die Vorläufer waren der Allgemeinheit nur nicht bekannt, darum wurden sie nicht in Rechnung gestellt. Das annähernd gleichzeitige Aufflammen der Epidemie im Juli 1918 in verschiedenen Landstrichen ist tatsächlich nur so erklärbar, daß schon vorher eine weite Verbreitung der Erreger bestand. So sprechen also die vor der großen Epidemie erhobenen Befunde von Influenzabazillen nicht etwa gegen ihre Ätiologie in der Epidemie, sondern umgekehrt spricht der Verlauf der Epidemie zusammen mit jenen Befunden für die ätiologische Bedeutung der Pfeifferschen Bazillen bei sporadischen Fällen, leichten Epidemien und schweren Pandemien von Influenza. Nebenher möchte ich noch bemerken, daß die von Kruse u. a. supponierten Erreger unsichtbarer Natur doch auch nicht etwa durch Urzeugung irgendwo entstanden sein oder nur an einer einzigen Stelle der Welt in irgend einem latenten Zustand vorhanden gewesen sein könnten.

Vergleich mit Diphtherie. Zur weiteren Erläuterung des Gesagten wird es zweckdienlich sein, einige Vergleiche heranzuziehen. Ich habe zunächst die Diphtherie im Auge. Ihre so leicht mikroskopisch und kulturell nachweisbaren Erreger sind eigentlich überall in der Welt und immer vorhanden, im Zustand vollkommener Avirulenz bis zu höchster Virulenz. Ich setze dabei voraus, daß man eine scharfe Grenze zwischen Diphtheriebazillen und

Pseudodiphtheriebazillen nicht ziehen kann und gebe zu, daß man bei Prüfungen nur die Tiervirulenz als Maßstab nehmen kann; Analogieschlüsse lassen sich aber bei den Diphtheriebazillen unschwer auch von den Tierversuchen auf die menschlichen Verhältnisse ziehen. Die überaus zahlreichen Befunde von Diphtheriebazillen, die bei ganz Gesunden während Epidemien gemacht werden und auch Beobachtungen aus epidemiefreien Zeiten geben solchen Schlüssen die volle Berechtigung. Und doch gibt es nur hin und wieder größere und schwerere Epidemien, die bald lokal beschränkt bleiben, bald auch das Bild eines Seuchenzuges geben können. Hier drängt sich das Virulenzproblem ganz besonders auf, denn es stellt sich die Frage, warum plötzlich einmal die Virulenz eine solche werden kann, daß sie zu einer epidemischen Ausbreitung der Krankheit führt. Von Laurent ist gezeigt worden, daß sich bei Beobachtung längerer Zeiträume ein periodisches Auf- und Abschwellen der Diphtherieepidemien bemerkbar macht, wofür allerdings plausible Gründe nicht gefunden werden können. Mir kam es hier auf den Hinweis an, daß wir in manchen Punkten, die bei der Annahme, der Influenzabazillus sei der Erreger der Epidemie, vielen Forschern nicht erklärlich sein wollen, bei anderen Infektionskrankheiten ganz ähnliche Verhältnisse haben. Denn das Gesagte muß natürlich auch noch für andere Infektionskrankheiten Geltung haben, ganz besonders für die kontagiösen Krankheiten, wie Scharlach, Masern und andere. — Übrigens wollen auch in der Geschichte der Influenzaepidemien manche Forscher eine Periodizität erkennen. Obwohl auch deutsche sich darunter befinden, nenne ich hier nur die beiden Engländer Spear und Stallybraß, die sich eingehender mit der Frage beschäftigten. Klärende und überzeugende Resultate sind allerdings nicht zu verzeichnen, zumal da sie beide zu voneinander abweichenden Schlußfolgerungen kommen.

Über die Beziehungen zwischen Virulenzproblem und Epidemiologie haben sich neben den genannten auch noch andere Forscher bei Gelegenheit der großen Influenzaepidemie geäußert, allerdings nicht immer im gleichen Sinn. Lenz möge noch genannt werden, der allerdings der Annahme eines filtrierbaren Erregers zuneigt. Der Erreger sei, so drückt er sich aus, zunächst ein Epiphyt, der nur nach „Erkältungen“ gefährlich werden könne. „Die vorzugsweise infolge Erkältung Ersterkrankten züchten ihre Epiphyten zu infektionstüchtigen Pathogenen um“. Und weiter: „Schließlich werden auch gar nicht zu Erkältungen disponierte Menschen infiziert. Damit wird die ursprünglich endogene Erkältungskrankheit zur exogenen, kontagiösen Infektionskrankheit umgewandelt“. Zweifellos ist ein solcher Gang der Ereignisse durchaus diskutabel. — Bernhardt wiederum, der an dem von ihm beschriebenen „Diplostreptokokkus“ hängt, arbeitet mit dem Begriff der Mutation bzw. Abspaltung aus einer längst bekannten Gruppe von pathogenen Mikroorganismen.

Variabilität der Bakterien. Wir werden nun den Versuch machen müssen, eine Anschauungsweise zu finden, die bei der Annahme, der Pfeiffersche Bazillus sei der Erreger, mit unseren sonstigen Kenntnissen im Einklang steht. Man wird sich da von Einseitigkeiten fern halten müssen. Das Vorhandensein der Bazillen auf der einen und der generell empfänglichen Menschheit auf der anderen Seite genügen eben nicht, um die eigentümlichen epidemiologischen Schwankungen zu erklären. Beides sind variable Größen, die Bakterien sowohl wie der Mensch. Wenn bei dem Studium der Variabilität der Bakterien in den

letzten Jahren auch manche Übertreibungen und Täuschungen untergelaufen sind, so muß doch jeder zugeben, daß von einer absoluten Konstanz der verschiedenen Arten in keiner Hinsicht die Rede sein kann. Das gilt sowohl für das morphologische und kulturelle Verhalten, als ganz gewiß auch für die sonstigen biologischen Eigenschaften, insbesondere für die Pathogenität bzw. Virulenz. Ist es nötig, dazu noch neben der Diphtherie auf andere Bakterienarten — ich nenne nur die Typhus-Coli-Ruhr-Gruppe — hinzuweisen? — Die Variabilität der Influenzabazillen und ihrer Verwandten ist noch kaum studiert; immerhin ist es auch hier schon erkannt worden, daß man nicht nach morphologischen Gesichtspunkten, wie Pfeiffer es anfangs wollte, zwischen Influenzabazillen und Pseudo-influenzabazillen trennen kann. Über die Beziehungen zu anderen hämoglobinophilen Bazillen ist noch sehr wenig bekannt. Und doch ist die Frage naheliegend, ob nicht Beziehungen bestehen zwischen den Influenzabazillen sensu strictiori und den bei Masern und Keuchhusten gefundenen hämoglobinophilen Bazillen, zumal da die Rolle der Keuchhustenbazillen mindestens noch sehr umstritten sein dürfte. Interessant ist in dieser Beziehung, daß gerade jetzt wieder Befunde von hämoglobinophilen, bzw. Influenzabazillen, außer bei Tuberkulösen auch bei masern- und keuchhustenkranken Kindern gemacht werden, so von Seligmann und Wolff und von Sellards.

Aber es gibt auch noch andere für den Menschen unter Umständen pathogene hämoglobinophile Bazillen. Insbesondere muß an den Koch-Weekschen Konjunktivitiserreger erinnert werden. Für diesen sind aber nunmehr enge Beziehungen zur Influenza von Lud. Schmidt, wie schon erwähnt wurde, festgestellt worden. Die Tatsache, daß von diesem Bazillus erzeugte Bindehautkatarrhe in weitem Maße mit Influenzaerkrankungen parallel gingen, darf auf keinen Fall in Vergessenheit geraten. Pesch hat sich letzthin zu dieser Frage geäußert. Er glaubt auf Grund seiner Untersuchungen eine Trennung der Influenzabazillen von den Koch-Weekschen nach morphologischen und kulturellen Merkmalen vornehmen zu müssen. Ich möchte im Gegenteil seine Beobachtungen über Koch-Weeksche Konjunktivitis (auch Sellards beobachtete übrigens im Laufe der Epidemie Konjunktivitiden mit hämoglobinophilen Bazillen) im Anschluß an die Influenza-Epidemie für sehr beachtenswert halten und kann die grundsätzliche Trennung der beiden Arten nicht für erwiesen halten. Auch die Versuche von Rivers zur kulturellen und morphologischen Abgrenzung verschiedener hämoglobinophiler Bazillen dürfen nicht als gelungen bezeichnet werden.

Neben diesen beim Menschen gefundenen Mikroben gibt es aber auch hämoglobinophile Bazillen bei Tieren, die morphologisch sich ebenso verhalten wie die Influenzabazillen. Erwähnt seien die von Beck, Kraus, Kurita bei Kaninchen, von Friedberger bei Hunden, von Wolff bei Ratten, von Frosch und Bierbaum bei Gänsen nachgewiesenen Bazillen. Wenn ich auch weit davon entfernt bin, auf Grund unserer derzeitigen Kenntnisse Zusammenhänge zwischen diesen Tierkrankheiten und der menschlichen Seuche konstruieren zu wollen, so meine ich doch, daß man auch solche Befunde nach unseren heutigen Erfahrungen bei gewissen anderen Infektionskrankheiten, besonders den paratyphösen Erkrankungen, nicht ganz außer acht lassen soll. — Die Anschauung von Orticoni und Barbié allerdings, die einen Zusammenhang der Influenza-Epidemie mit Druse-Erkrankungen der Pferde sehen und nun auch zwischen

den Erregern enge Beziehungen erkennen und sie in die große Gruppe der Pasteurellen einreihen wollen, scheint mir an dem Ziele weit vorbeizuschießen, zumal da ihre bakteriologische Beweisführung auf sehr schwachen Füßen steht.

Muß man so heute bei dem Studium der epidemiologischen Probleme die Variabilität der Bakterien auf jeden Fall mit in Rechnung stellen, so darf man doch auch nicht übersehen, wie sehr auf der anderen Seite die Empfänglichkeit des Menschen für Infektionskrankheiten schwanken kann. Sahli spricht neuerdings von der relativen Virulenz der Bakterien und er will damit dies gegenseitige Abhängigkeitsverhältnis zwischen Bakterien und menschlichem Organismus ausdrücken, das sowohl für den einzelnen Krankheitsfall als auch für das gehäufte Auftreten von Infektionskrankheiten in Epidemien Geltung habe. Für denjenigen, der nicht in krassen bakteriologischen Anschauungen befangen ist, wird diese Ausdrucksweise überflüssig sein, und doch wäre es gut, wenn sie sich, um das allgemeine Verständnis für diese Dinge zu fördern, einbürgern würde. Das Wort Virulenz ist ja schon an sich ein relativer Begriff. Dieser Standpunkt, der stets, auch in den letzten Jahren von einer großen Anzahl von Forschern eingenommen wurde — ich selbst habe ihn u. a. für die Paratyphuserkrankungen vertreten —, ist aber leider noch nicht allen Ärzten in Fleisch und Blut übergegangen und da wird die Ausdrucksweise Sahlis vielleicht belehrend wirken können.

Ursachen der Virulenzsteigerung. Wenn wir nun die Schwankungen der Virulenz, zu denen sich letzthin besonders Pfeiffer, Neufeld, Olsen geäußert haben, ins Auge fassen, so müssen wir für ihre Erklärung Einflüsse suchen, wie sie sich sowohl an den Bakterien wie am Menschen geltend machen. Diese Einflüsse nennen zu wollen, ist leider ein nutzloses Beginnen. Der heutige Stand unseres Wissens erlaubt uns bei den kontagiösen Krankheiten kaum irgendwelche Mutmaßungen. So bezeichnet auch Pfeiffer die Frage der Virulenzsteigerung als noch ganz ungeklärt, „die aber ebenso auch bei anderen Seuchen aufgeworfen werden kann und ebenso wenig nach dem jetzigen Stande unserer Kenntnisse in zufriedenstellender Weise zu beantworten ist“. Der heutige Stand unseres Wissens ist aber ein Ausfluß der bakteriologischen Ära, und diese ist eben charakterisiert durch rein bakteriologische Anschauungsweisen. Niemand zweifelt heute an der Bedeutung der Mikroorganismen als ätiologischer Faktoren für die Infektionskrankheiten. Und doch sehen wir auf Schritt und Tritt, daß wir kaum für die Erklärung des einzelnen Krankheitsfalles, geschweige denn für die Aufeinanderfolge der Krankheiten und dann ihrer Häufung in Epidemien mit einer einfachen bakteriologischen Denkweise auskommen. Wir dürfen bei Erklärungsversuchen nicht allzu engherzig sein, wozu manche neuzeitliche Bakteriologen die Neigung haben. Ich habe den Eindruck, daß wir neben der einfachen bakteriologischen Forschung auch wieder auf die ältern epidemiologischen Anschauungen zurückkommen müssen: ich nenne die Namen Naegeli, Pettenkofer, Buchner und schließlich Hueppe, der auch bei der Gelegenheit der neuen Epidemie das Wort ergriffen hat. Unseren allzusehr bakteriologisch geschulten Geist mutet vielleicht die Annahme kosmisch-tellurischer Einflüsse auf das Werden und Vergehen von Infektionskrankheiten sonderbar an, aber wir werden dennoch unser Augenmerk nicht ganz von ihnen ablenken dürfen. Die gewöhnlichen Witterungsverhältnisse dürften allerdings, worauf auch

Eichhorst hinweist, und wie der Verlauf der Pandemie und ihre Verbreitung gezeigt haben, ohne Einfluß sein. Es liegt natürlich nahe, auch an die durch den Krieg veränderten Lebensbedingungen zu denken. Schott, Lenz, Sahli und mehrere andere Autoren sprechen sich in diesem Sinne aus. Doch darf man nicht vergessen, daß bei der vorigen großen Epidemie gleichsinnige Einflüsse fehlten und daß, wie auch schon von anderen Seiten hervorgehoben wurde, von der jetzigen Epidemie auch die neutralen Länder, insbesondere die Schweiz und Spanien, aber auch weit von den Kriegschauplätzen entfernte Länder und Erdteile durchaus nicht verschont blieben. Sind solche Einflüsse dennoch vorhanden — und Sahli möchte sie auch in gewissem Sinne für die neutralen Länder gelten lassen —, so müßten sie jedenfalls in ihrer Wirkungsart genauer definiert werden. Zunächst bleiben sie hypothetisch. Von Interesse ist für diese Frage eine Feststellung von Greenwood, nach der bei der jetzigen Epidemie die Erkrankungskurven innerhalb von Heeresabteilungen mit denen aus früheren Epidemien durchaus übereinstimmen, was nicht gerade im Sinne von Kriegseinflüssen sprechen dürfte.

Schwankungen der I. - B. - Befunde. Äußere Einflüsse müssen jedenfalls auch für den eigentümlichen Verlauf der ganzen letzten Epidemie mit ihren mannigfachen Schwankungen mit in Betracht gezogen werden. Ähnliche Schwankungen wie die Krankheitsfälle zeigen aber auch die Bakterienbefunde. Solche Schwankungen sind während der Epidemie von zahlreichen Autoren erwähnt worden, festgestellt wird sie wohl jeder haben, der eingehend bakteriologischen Untersuchungen obgelegen hat. Besonders auffällig sind aber die Befunde von Friedberger und Konitzer; diese Autoren fanden im ersten Stadium der Epidemie fast keine Influenzabazillen, dann von Dezember 1918 an sehr viel häufiger. Auch Burckhardt erlebte ähnliches, wenn auch seine späteren Funde nur geringfügig blieben. Ich möchte es dahingestellt sein lassen, inwieweit bei den spärlichen bzw. negativen Befunden jene Verhältnisse mit hineinspielen, die ich oben für manche Mißerfolge verantwortlich machte. So erklärt auch Sobernheim den verhältnismäßig geringen Prozentsatz von positiven Fällen aus der ersten Untersuchungsperiode damit, daß damals das Material von allen Seiten ziemlich wahllos zur Untersuchung eingesandt wurde. Fühlbare Schwankungen in den Befunden bleiben trotzdem bestehen.

Für die Erklärung dieser Tatsache möchte ich einen Vergleich ziehen. Wir können bei den infektiösen Magen-Darmerkrankungen, insbesondere beim Typhus sehr häufig beobachten, daß z. B. am Anfang die Bakterien leicht im Blut nachweisbar sind; dann, während sich die schweren Erscheinungen im Darm abspielen, sind die Erreger oft nur mit schwerster Mühe oder auch gar nicht im Stuhl nachweisbar. Die Erklärung dafür liegt in dem eigenartigen Kampf des Körpers mit den Bakterien, bei dem eben die meisten von ihnen vernichtet werden. Wir sehen dann aber am Ende der Erkrankung oft die Bakterien wieder auftreten und zuweilen nach der Heilung sogar in großer Menge im Darm vegetieren. Der Körper hat sich an sie, und sie haben sich an den Körper angepaßt, sie sind sich gegenseitig unschädlich geworden. Wohl können noch lokale Entzündungserscheinungen entstehen, aber zu einer schweren Typhuserkrankung kommt es nicht. Kampf des menschlichen Organismus mit den Infektionserregern, Sieg oder Vernichtung der einen Partei oder endlich An-

passung der beiden aneinander, das ist das, was wir im einzelnen Krankheitsfall beobachten können. Für den Ablauf von Epidemien werden ähnliche Gesichtspunkte Geltung haben müssen, und wie wir äußerlich bei ihnen wie am einzelnen Krankheitsfall Inkubation, Prodromalerscheinungen, mehr oder weniger schweren Verlauf, Rezidive, Rekonvaleszenz, Heilung bzw. vollkommenes Erlöschen feststellen können, so werden auch die Bakterienbefunde ähnlichen Schwankungen unterworfen sein wie bei Ablauf der Krankheit, die hier dann auf dem Kampf größerer Menschengruppen mit den Erregern beruhen. Daß hierbei nicht ein so regelmäßiges und einfaches Bild entsteht wie bei Einzelfällen, darf nicht Wunder nehmen. Jedenfalls können doch diese Schwankungen in der Menge der Bazillenbefunde keinen Beweis gegen die ätiologische Bedeutung der Influenzabazillen liefern, zumal da wir bei anderen Infektionskrankheiten, z. B. gerade auch wieder bei der Ruhr, ganz ähnliche Dinge erleben.

Zusammenfassung. Im vorhergehenden sind nun wohl alle Gesichtspunkte in Betracht gezogen die sich in der Erregerfrage geltend machen. Bewiesen ist damit die ätiologische Bedeutung des Pfeifferschen Bazillus für die Influenza nicht, wenigstens nicht in dem Sinne wie die des Typhusbazillus für den Typhus, des Diphtheriebazillus für die Diphtherie usw. Aber ich glaube doch gezeigt zu haben, daß alle Gründe, die gegen den Pfeifferschen Bazillus vorgebracht sind, durchaus nicht die überzeugende Kraft haben, daß wir nunmehr zu einer Ablehnung seiner ätiologischen Bedeutung kommen müßten. Unmittelbar für den Influenzabazillus sprechen vor allen Dingen die Befunde in frischen Fällen und ihr Vorhandensein in den weniger schwer erkrankten Teilen bei schweren Komplikationen, ferner ihr fast regelmäßiger Nachweis in richtig ausgewähltem und untersuchten Material (Locwenhardt u. a.). Sobernheim führt noch einen anderen Punkt an, der ihm im positiven Sinn verwertbar scheint. Er meint, das Fehlen oder doch seltene Vorkommen des Influenzabazillus in der Zwischenzeit und im Gegensatz dazu die weite Verbreitung während der Pandemie sprechen für ihn. Hierin kann ich mit ihm natürlich nicht übereinstimmen, wie aus allen meinen vorhergehenden Ausführungen hervorgeht. Etwas möchte ich aber noch erwähnen, was mich der letzte Schub der Seuche belehrt hat. Hier in Leipzig waren, soweit das mein Material betrifft, im Frühjahr 1920 die Influenzabazillen-Befunde an Zahl stark zurückgegangen, und auch in den einzelnen Fällen waren sie oft so spärlich vorhanden, daß z. B. ihr kultureller Nachweis nur in relativ sehr wenig Fällen gelang. Genau so wie ich früher auf Grund meiner Untersuchungen die Vermutung aussprach, daß wir einer größeren Epidemie entgegengehen, habe ich auch damals daran gedacht, daß das Schwinden der Influenzabazillen mit dem Erlöschen der Seuche im Zusammenhang stehen könnte, ohne mich allerdings literarisch in diesem Sinne festgelegt zu haben. Ob die Seuche jetzt ganz erloschen ist, wird sich zeigen. Hier in Leipzig kamen im letzten Jahr am Sektionstisch kaum noch Grippefälle zur Beobachtung¹⁾. Ich möchte dazu bemerken, daß, wenn der Influenzabazillus der eigentliche Erreger ist, sein Schwinden auch ein Aufhören der Seuche bedeuten müßte, während natürlich umgekehrt auch eine weitere größere Verbreitung der Influenzabazillen nicht unbedingt ein Fortbestehen der Seuche in sich zu schließen brauchte.

¹⁾ Neuerdings (Frühjahr 1921) scheint wieder ein Nachschub zu bestehen.

Alle Gründe und Tatsachen, die für ihn sprechen, ferner viele Überlegungen allgemeiner Natur berechtigen jedenfalls zu der dringenden Forderung, das Studium des Pfeifferschen Bazillus weiter fortzusetzen. Die Forschung wird nicht bei den einzelnen Krankheitsfällen und bei den größeren Epidemien stehen bleiben können. Sie wird dauernd dem Pfeifferschen Bazillus und seinen Verwandten auf den Fersen sein müssen, und gerade die epidemiefreien Zeiten werden ein wichtiges Feld ihrer Tätigkeit sein. Das Vorhandensein der Bazillen im kranken und gesunden Körper, des Menschen und der Tiere, ihre pathologisch-anatomische Wirksamkeit, die durch sie gesetzten Immunitätszustände, alles das sind Dinge, die noch in weitem Maße der Aufklärung bedürfen. Ein einzelner wird auf diesen Gebieten nicht weit kommen können. Organisierte Arbeit wird mehr erreichen können, und gerade die zeitraubenden systematischen bakteriologischen Untersuchungen werden wohl am besten eine Aufgabe der staatlichen Forschungsinstitute sein. Hier kommt es mir nur auf den Hinweis an, daß wir in der Biologie des Pfeifferschen Bazillus durchaus noch nicht am Ende unseres Wissens sind, daß die Forschung auf diesem Gebiet durchaus nicht zur Sterilität verurteilt ist. Das bisher Errungene zeigt klar, daß das Gebiet ein aussichtsreiches ist, und die ganze Streitfrage findet nicht einfach dadurch ihre Erledigung, daß man auf Grund einiger negativer Untersuchungsergebnisse die Behauptung aufstellt, der Pfeiffersche Bazillus sei nicht der Erreger der Influenza.

Besondere Meinungsäußerungen. Vor den weiteren Erörterungen möchte ich hier noch zwei Meinungsäußerungen zur Sprache bringen. Die eine findet sich in der schon mehrfach zitierten Arbeit von Friedberger und Konitzer. Nachdem die verschiedenen Bakterienbefunde besprochen sind, bei denen eine gewisse „Vegetationsfolge“ zu beobachten sein soll, wird die Vermutung ausgesprochen, daß das explosionsartige Auftreten der Seuche an vielen Stellen überhaupt gegen eine Kontaktinfektion mit einem von außen kommenden Erreger spreche. Auch ein filtrierbares Virus wird abgelehnt; dagegen könnte man annehmen, „daß als primäres Agens überhaupt kein Mikroorganismus in Frage komme, sondern eine Noxe noch unbekannter Natur, die im Körper die Bereitschaft für das — wenn man so sagen will — sekundäre Eindringen der Mikroorganismen bedinge. Welcher Art freilich die Noxe ist, dafür haben wir nur ein glattes Ignoramus; zugleich ein Hinweis in welcher Richtung sich neben der Ermittlung des „Erregers“ die epidemiologische Forschung bewegen sollte“. Über diese Richtung wird sich aber wohl Friedberger noch näher äußern müssen. — Auch Hannemann lehnt alle Mikroorganismenbefunde als von sekundärer Bedeutung für die eigentliche ätiologische Frage ab und spricht von „irgend einem uns noch unbekanntem Faktor“, der die Entstehung der Epidemie bedinge. Ob beide Autoren dasselbe meinen, ist nicht recht ersichtlich. Jedenfalls glaube ich mich mit ihnen in der Annahme zu begegnen, daß wir mit orthodoxen bakteriologischen Vorstellungen nicht auskommen. Der Name Pettenkofers wird auch von Hannemann genannt, wenn ich ihm auch nicht oder doch sicher nicht in seinem Sinne zugeben kann, „daß man im allgemeinen heute die Rolle der Mikroorganismen bei den Epidemien überschätzt oder doch wenigstens nicht richtig einschätzt“. Wir können unmöglich von dem Gesetz abgehen: Keine Infektionskrankheit ohne Bakterien bzw. andere Mikroorganismen. Das muß auch der Friedbergerschen „Noxe“

gegenüber gesagt werden. Jawohl, man soll ihre Ermittlung, sofern man damit eine klare Vorstellung zu verbinden imstande ist, nicht vernachlässigen, aber die Mikrobiologie darf doch dabei in keinem Fall ihr Recht verlieren.

Influenza - Problem. Relative Ungefährlichkeit des I. - B. Aber selbst wenn wir nun annehmen, wir haben in dem Pfeifferschen Bazillus den Erreger gefunden, so muß doch noch unser Verständnis eine große Lücke aufweisen, wenn wir den überaus schweren Verlauf der letzten Epidemie vor Augen haben. Ich habe oben schon bemerkt, daß der Influenzabazillus zwar ein hartnäckiger, aber im großen und ganzen doch nicht sehr gefährlicher Parasit ist. Das mag paradox klingen, ist es aber durchaus nicht, wie wir sehen werden. Wer einem, wenn auch nur bedingtem Anhänger des Influenzabazillus, erwidern wollte, daß die geringe Gefährlichkeit des Influenzabazillus gegen seine ätiologische Bedeutung sprechen müßte, der verkennt die Sachlage vollkommen. Immerhin muß jetzt die Frage gestellt werden: wie steht mit dieser relativen Harmlosigkeit des Influenzabazillus der katastrophale, Verlauf der Epidemie im Einklang? — Die Influenza ist in ihrer häufigsten Form der katarrhalischen, eine im wesentlichen bronchitische Erkrankung, der Influenzabazillus erzeugt im Bronchialbaum vorwiegend Bronchitiden und Bronchiolitiden, die mit ihren Folgeerscheinungen früher oder später einmal zum Tode führen können. Dieser Satz wird schon Widerspruch erwecken. Für diejenigen, die der Meinung sind, daß die große Epidemie ihre Vorläufer hatte, ist die Sache durchaus nicht kompliziert. Sehen wir diese Beobachtungen durch, so finden wir den Satz durchaus bestätigt. Ich möchte hier noch einmal keinen Zweifel über meine Anschauung lassen, daß ich alle jene früheren gehäuften und einzelnen Beobachtungen für echte Influenza halte und für wesensgleich mit denen der großen Epidemie und daß sich aus jenen heraus die große Epidemie entwickelte. Aber wenn wir auch von den Vorläufern absehen: bestand denn die große Epidemie tatsächlich nur in so schweren Erkrankungen? — Schon die ersten Pressenotizen aus Spanien waren durchaus nicht in diesem Sinne. Es wurde von sehr reichlichen Erkrankungen berichtet, aber stellenweise war die Letalität eine geringe. Aber auch aus Mitteleuropa sind ähnliche Beobachtungen zur Genüge bekannt geworden. Es mögen hier aus der Literatur einige Belege dafür angeführt werden. v. Hößlin stellt fest, daß die ersten, Anfang Juni aus dem Westen eingeschleppten Erkrankungen leichter Natur waren. Rose berichtet aus einem Festungslazarett das gleiche. Ebenso sahen Lämpe, Alexander, Graßmann, Bossert und Leichtentritt zunächst leichte Fälle ohne Komplikationen. Bader beobachtete eine geschlossene Influenzaepidemie mit durchweg leichteren Fällen. Marcovici betont für die 3 von ihm im März, April und Juli 1918 beobachteten Schübe, daß es sich um leichtere Fälle handelte. Mager sah von seinen Fällen nicht einen einzigen sterben, Scholz von 300 nur einen, Jehle sah am Anfang der Epidemie vorwiegend leichte Fälle und betont, daß die schwereren rein toxischer Natur waren. Becher, der eine genaue Einteilung der klinischen Bilder gibt, scheint während des ganzen Verlaufes der Epidemie neben schweren auch stets leichte Fälle vor Augen gehabt zu haben. Korn betont, daß der erste Schub der Epidemie relativ gutartig war (0,5% Letalität). Neuwirth und Weil sahen Anfang Juli 1918 eine sehr ausgebreitete Epidemie leichterer Fälle, denen erst nach einer Pause die schweren Fälle folgten. Nolf betont für die erste Periode

der Epidemie, die er in der belgischen Armee von April bis Juni 1918 beobachtete, daß die Krankheit zwar sehr ansteckend, aber im ganzen leicht war (bei 53⁰/₀ der Fälle wurden Influenzabazillen im Auswurf gefunden). John teilt ebenfalls mit, daß die Fälle, in denen im wesentlichen Influenzabazillen gefunden wurden, besonders leicht verliefen. Nach Cadburry verlief in Kanton (China) die ganze Epidemie ziemlich leicht. Solche Beobachtungen sind wahrscheinlich noch viel größerer Zahl gemacht worden. In der Literatur freilich ist wenig davon zu spüren, und der Grund dafür ist der schon genannte, daß nämlich das Krankenhausmaterial, das den Veröffentlichungen zugrunde liegt, ein anderes Bild geben muß. Das Fehlen der Beobachtungen der praktischen Ärzte in der Literatur ergibt hier eine besonders unangenehm fühlbare Lücke. — Es ist anzunehmen, daß alle diese leichteren Erkrankungen dem eigentlichen Erreger der Influenza, dem Influenzabazillus, allein zuzuschreiben sind, wie auch bei den Vorläufern der Epidemie, die sämtlich leichter Natur waren, soweit Untersuchungen vorliegen, nur der Influenzabazillus eine Rolle spielt, von anderen Erregern nicht die Rede ist.

Von den Todesfällen, die sich im Laufe der Epidemie in ganz Europa auf viele Hunderttausende, ja vielleicht Millionen belaufen mögen, ist jedenfalls nur ein kleiner Teil einem solchen katarrhalischen oder rein endotoxischen Krankheitsprozeß zur Last zu legen. Die meisten Todesfälle sind den schweren eitrigen Lungenerkrankungen zuzuschreiben, die entweder durch Staphylokokken oder durch die verschiedenen Arten der Streptokokken bedingt sind. In welcher Weise im einzelnen diese Infektionen das Krankheitsbild gestalten, ist mehrfach in der Literatur erörtert worden; es resultieren natürlich sehr mannigfache Verlaufsarten, so daß Guth und Edington ganz recht haben, wenn sie sagen, man sei versucht zu glauben, es handele sich gar nicht um eine einheitliche Krankheit aus einer einheitlichen Ursache. Ich möchte jedoch auf diese Einzelheiten hier nicht eingehen.

Besonderheiten der großen Epidemien. Ich habe früher nicht verstehen können, wie man einen Unterschied machen will zwischen sporadischer und endemischer „Grippe“ einerseits und epidemischer Influenza andererseits. Nach den Erfahrungen der jetzigen Epidemie begreife ich diese Bestrebungen, die früher besonders von Scheller und Pfeiffer ausgingen und die diese Autoren zu der Überzeugung führten, daß ätiologisch ein Unterschied bestehen müßte. Es ist jedoch nicht zu leugnen — und das ist eine sehr wesentliche und höchst beachtungswerte Feststellung —, daß in der Tat ein gewaltiger Unterschied zwischen der sporadischen und endemischen „Grippe“ und der epidemischen „Influenza“ besteht. (Auf die Nomenklatur will ich unten noch besonders eingehen.) Die Epidemien bzw. Pandemien sind ausgezeichnet durch die überaus gefährlichen eiterigen Infektionen der zuführenden Atemwege und der Lungen. Was die Ätiologie betrifft, so habe ich mich schon früher bei Gelegenheit von Influenzastudien, denen ich lange vor der letzten Epidemie oblag, des Eindruckes nicht erwehren können, daß trotz aller Gründe, die für den Pfeifferschen Bazillus als den Erreger sprechen, doch irgend etwas in der ätiologischen Frage nicht in Ordnung sein muß. Ich habe z. B. die Frage gestreift, „ob der Pfeiffersche Bazillus allein das Bild der schweren Influenza zustande bringt oder ob dabei noch ein anderes Agens mitwirken kann“. Ich habe weiter gesagt: „Eine symbiotische Infektion

ist immerhin denkbar. Die gewöhnlichen leicht sichtbaren und leicht züchtbaren Bakterien dürften als die Erreger der „Influenza“ auszuschließen sein. Daß der Pneumokokkus einmal influenzaähnliche Erkrankungen hervorzubringen vermag, soll nicht geleugnet werden. Daß aber er und die ihm ähnlichen Streptokokken das Krankheitsbild zu komplizieren vermögen, vielleicht sogar in Form einer symbiotischen Infektion, liegt mir mehr im Bereich der Wahrscheinlichkeit.“ Natürlich waren gerade diejenigen Beobachtungen, die mehr oder weniger an das Bild der jetzigen Epidemie erinnerten und über die ich auch schon in früheren Arbeiten zum Teil berichtete, zum Teil oben sprach, die Veranlassung zu solchen Mutmaßungen. Im Jahre 1918 habe ich dann der Meinung Ausdruck gegeben, daß besonders die Staphylokokkeninfektionen durchaus den Eindruck machten, man habe es mit einer zweiten, der eigentlichen Epidemie aufgepfropften sekundären Epidemie zu tun. Das galt für die Sommer-epidemie. Im Herbst beherrschten dann die Streptokokken mehr das Bild (Marchand u. a.), und dann schienen diejenigen Fälle besonders häufig, in denen beide Kokkenarten ihr Wesen treiben. Auch andere Bakterien werden genannt, so die Meningokokken von Kinnikutt, Typhus- und Paratyphusbazillen von Edelman. Diese ganz regelmäßigen Kokkenbefunde sind es ja auch gewesen, die manche Autoren veranlaßten, die eine oder die andere Art für die alleinigen Erreger der ganzen Seuche zu halten. Aber wie sollte das wohl möglich sein? Die Virulenz der Eitererreger ist zwar auch Schwankungen unterworfen, die aber wohl mehr auf der verschiedenen Empfänglichkeit der einzelnen Menschen zurückzuführen sind. Von Schwankungen aber, die etwa in das Gebiet der Epidemiologie gehören, kann keine Rede sein. Wir beobachten dauernd, man kann leider sagen täglich, neben leichteren auch die schwersten Infektionen mit Streptokokken und Staphylokokken, ohne daß dabei z. B. kontagiöse Momente eine besonders hervorragende Rolle spielen. Der epidemischen Weiterverbreitung solcher Infektionen würde theoretisch nichts im Wege stehen. Aber trotz der empfänglichen Menschheit auf der einen und der hochvirulenten Keime auf der anderen Seite kommt eine solche nie vor. Wenn also während einer Influenzaepidemie die eitrigen Infektionen als Todesursache ganz in den Vordergrund treten, so müssen wir nach besonderen Gründen für ein solches Ereignis suchen. Es ist auffallend, daß bei dem Suchen nach dem Erreger der Seuche diese eigentümliche Tatsache fast ganz unberücksichtigt blieb. Hier liegt fraglos der eigentliche Kernpunkt des ganzen Influenzaproblems.

Kernpunkt des Influenza-Problems. Wir finden zwar in der Literatur der letzten beiden Jahre hier und da Bemerkungen, die sich in ähnlichen Überlegungen bewegen, aber von einer gebührenden Würdigung der eigentümlichen Verhältnisse kann nicht die Rede sein. Wir kommen tatsächlich zur Erklärung des gesamten epidemiologischen Verhaltens der Influenza mit den Anschauungen einer „orthodoxen“ Bakteriologie nicht aus, die die Erregerfrage allzu einseitig anfaßt. Neben der Frage vielmehr, mit der wir uns bisher beschäftigt haben, nämlich der, ob der Pfeiffersche Bazillus der Erreger ist oder nicht, ist die zweite von größter Wichtigkeit, nämlich die, wie es kommt, daß der zweifellos im ganzen nicht übermäßig gefährliche Erreger, der hier und da sporadische Erkrankungen und auch kleinere Epide-

mien zustande bringt, zuweilen den Boden schafft für eine derartig gefährliche Pandemie, bei der die durch die gewöhnlichen Eitererreger erzeugten Lungenerkrankungen im Vordergrund stehen. Die Fragestellung müßte natürlich genau so lauten, wenn nicht der Pfeiffersche Bazillus, sondern irgend ein anderer Keim der Erreger wäre. Diese Fragestellung ist neu oder doch wenigstens bisher nicht mit der genügenden Schärfe zum Ausdruck gekommen. Wir werden eine Antwort darauf nicht ohne weiteres geben können. Immerhin ist eine Tatsache aus der Biologie des Influenzabazillus von Wichtigkeit: der Influenzabazillus selbst gedeiht in Kulturen besonders gut, wenn er mit Eitererregern gemischt wächst. Wir haben hier immerhin ein Verhalten, das in das Gebiet der Symbiose hineinpaßt. Wir werden wohl umgekehrt annehmen können, daß der Influenzabazillus selbst besonders geeignet ist, um das Feld für die eitrigen Infektionen vorzubereiten, als die Pioniere, wie es Dietrich treffend ausdrückt. Um zu engeren Vorstellungen zu kommen, wird es notwendig sein, nach allgemeinen Gesetzen der symbiotischen Bakterientätigkeit zu suchen, wie sie vielleicht aus den Arbeiten über diesen Gegenstand hervorgehen. In diesem Zusammenhange müssen auch noch einmal die Untersuchungen Mayers und Berliners Platz finden, aus denen hervorzugehen scheint, daß ganz allgemein die Influenzainfektion die Schutzstoffproduktion des Körpers beeinträchtigt.

Man sollte meinen, daß Experimente auf diesem Gebiete zur Klärung beitragen könnten. Leider ist aber aus solchen bisher nur sehr wenig herausgekommen. Ich selbst konnte in verschieden variierten Versuchen an weißen Mäusen durch Mischinfektionen mit Kokken weder die Influenzabazillen zum Haften bringen noch die Virulenz der Kokken verändern. Orticoni teilt mit, daß er durch andere Bakterien oder deren Extrakte die Virulenz der Influenzabazillen nicht erhöhen konnte. J. E. Wolf, der sich besonders eingehend mit dieser Frage beschäftigte, konnte zwar entsprechend den Vorgängen *in vitro* auch *in vivo* bei weißen Mäusen eine Influenzabazillen-Infektion durch gleichzeitige Infektion mit Strepto- oder Pneumokokken hervorbringen, aber über eine Virulenzsteigerung der letzteren berichtet auch er nicht. Jedenfalls werden solche Versuche weiter fortgeführt werden müssen.

Es wurde oben schon gesagt, daß manche Autoren zu der hier angeschnittenen Frage in irgend einer Hinsicht Stellung genommen haben. Die Stimmen, die überhaupt die Frage streifen, ob man es bei den verschiedenen Bakterienbefunden um primäre oder sekundäre Erreger zu tun hat, sind zahlreich. Sie alle aufzuführen, würde zu weit führen. Hier mögen nur diejenigen Platz finden, denen wenigstens in gewissem Sinne das Neue und Eigentümliche des vorhandenen Problems vorgeschwebt hat. Einer der ersten, der hier zu nennen ist, ist v. Strümpell. Er sagt: „Es ist eine besondere Eigenheit der primären Influenzainfektion, daß sie einen so überaus günstigen Sammel- und Tummelplatz für all das Bakteriengesindel abgibt, das sich auch sonst allenthalben umhertreibt, aber nirgends und niemals so zur Herrschaft gelangt, wie zur Zeit einer Influenzaepidemie.“ Und für jeden Einzelfall sagt er: „Auch hier müssen besondere Umstände in Betracht kommen, welche teils die ebenfalls große Ausbreitung, teils das besonders leichte Haften dieser sekundären Krankheitserreger begünstigen.“ Kißkalt arbeitet mit dem Begriff des Nosoparasitismus, aber auch für den Influenzabazillus. — Jaffé spricht von Doppel-

infektionen mit Influenzabazillen und -kokken und will damit etwas anderes meinen als eine einfache Mischinfektion. v. Wiesner braucht in demselben Sinn den Ausdruck „Nebeninfektion. Guth und Edington hatten, wie schon erwähnt, die Vorstellung, es könne sich nicht um eine einheitliche Krankheit aus einer einheitlichen Ursache handeln. Lampe spricht von einer „Aktivierung“ der Kokken durch die primäre Influenzainfektion. Beneke weist darauf hin, daß nicht die Mischinfektionen an sich etwas Besonderes darstellen, sondern die Tatsache, „daß sie in der Form allerjähester Überschwemmung“ erfolge. Er denkt an die Einwirkung des Influenzagiftes auf die Gefäßnerven der Lunge, „wodurch etwa wie durch eine Erkältung eine lokale Widerstandsschwäche und damit eine jähe Bakterienentwicklung veranlaßt werden könnte.“ Deusing vertritt die Anschauung: „Das akute, in seinen Äußerungen vorwiegend toxische Stadium der Influenza bildet die Grundlage für die Ansiedlung sekundärer Keime, die im wesentlichen über die Schwere der Gesamtfektion entscheiden.“ Auch andere Äußerungen, die auf mehr oder weniger klaren Vorstellungen beruhen, liegen in der Literatur in nicht geringer Anzahl vor. Zu den klarsten Vorstellungen ist Sahli gelangt, indem er den Begriff des „komplexen Virus“ einführte. Er sagt, der Influenzabazillus allein könne nicht der Erreger der Epidemie sein, es handle sich bei den Eiterkokken auch nicht bloß um die Erreger von Sekundär- oder Mischinfektionen im landläufigen Sinne, sondern alle Keime, die bei den vorkommenden Erkrankungen gefunden werden, bilden eine Art Symbiose höherer Ordnung, auf Grund derer die Gemeinschaft der Bakterien, aber auch wieder jedes einzelne eine hohe Virulenz erlange. Bei der Übertragung von Mensch zu Mensch, vorwiegend durch Tröpfcheninfektion, können dann mehrere zusammen, aber auch wieder eine einzige Art die Infektion herbeiführen, und so erklären sich die verschiedenen Bakterienbefunde. Sahli will aber dabei dem Influenzabazillus die Rolle eines primus inter pares zuerkennen. Zu diesen Sahlischen Anschauungen haben erst wenige Autoren Stellung genommen. Riese nimmt sie unbedingt an. Dörbeck wandelt durchaus in ihren Bahnen. Reichert, der aber Diplostreptokokken für die Erreger hält, ebenso; ferner Prell, der im übrigen zur Annahme eines filtrierbaren Virus neigt und die Sahlische Nomenklatur noch durch den Ausdruck „synergetische Symbiose“ bereichert. Burckhardt glaubt jedoch gegen Sahli zu Felde ziehen zu müssen. Er umgeht aber wohl den Kernpunkt der Sache. Die epidemiologische Tatsache der ungeheuren Ausbreitung soll gegen ein so kompliziertes Virus sprechen? — Ja warum denn? Die Krankheitsfälle sind doch nun einmal zum größten Teil sehr „komplizierte“. Daß mehrere Mikroorganismen „gleichzeitig virulent werden“, sagt Burckhardt, „und sich fast immer zusammen verbreiten, wäre doch ein kaum zu erklärendes Zusammenreffen“. In diesem Satz ist wohl der Sahlische Gedankengang etwas umgemodelt; aber das nur nebenbei. Obwohl ich in diesem Punkt selbst von der Sahlischen Anschauung abweichen möchte, muß doch einmal betont werden, auch anderen Autoren gegenüber, daß unsere Unfähigkeit, etwas zu erklären, doch nicht gegen Tatsachen selbst sprechen kann. Weiß den Burckhardt eine bessere Erklärung? Muß er nicht selbst gegen die Anschauung, die er Sahli entgegensetzt, nämlich der von der ätiologischen Bedeutung eines invisiblen Virus, gewichtige Gründe anführen? Bleibt nicht auch bei einer solchen Annahme das Problem der schweren eitrigen Infektionen bestehen? — End-

lich hat auch noch Sobernheim zu der Sahllischen Theorie Stellung genommen; skeptisch, denn er meint, sie sei weder zu beweisen noch zu widerlegen.

Ich bin der Meinung, daß die Sahllische Theorie viel Bestechendes für sich hat. Ich möchte aber die Bedeutung des Influenzabazillus als *primus inter pares* noch mehr hervorgehoben wissen, so daß ihm wirklich die Rolle eines *primus* zukomme und man sagen müßte: keine Influenza ohne Influenzabazillen, wie auch Paltauf das Vorhandensein eines einheitlichen spezifischen Erregers fordert.

Die Gründe für diese Anschauung habe ich ja eigentlich schon angeführt. Man kann, wie gesagt, nicht annehmen, daß Staphylokokken und Streptokokken auf einer unvorbereiteten Schleimhaut in der Weise zu haften vermögen, daß sie so schwere Veränderungen verursachen; trotz hoher Virulenz tun sie das sonst fast nie. Ich glaube vielmehr annehmen zu müssen, daß erst der Influenzabazillus die Disposition für das Haften der gewöhnlichen Eitererreger eigener Herkunft oder nach Aspiration durch Tröpfcheninfektion schafft. Dabei ist natürlich der Fall denkbar, daß eine gleichzeitige, also eigentliche Mischinfektion, stattfindet. Aber die primäre Infektion durch den Influenzaerreger dürfte die Regel sein. Bringen wir doch auch bei den Fällen, die ganz akut an einer Streptokokken- oder Staphylokokken-Eiterung der Lunge zugrunde gehen, oft genug in Erfahrung, daß dem schweren Krankheitsbild katarrhalische Erscheinungen vorangegangen sind. Aber es ist sogar der Fall denkbar, daß solche durch den Influenzabazillus verursachte Erscheinungen schon etwas länger zurückliegen, vielleicht auch zur Zeit der Kokkeninfektion Influenzabazillen gar nicht mehr vorhanden sind, daß dann trotzdem noch, auf Grund dieser vor kurzem stattgehabten Infektion mit Influenzabazillen eine besondere Empfänglichkeit für die Kokkeninfektion zurückgeblieben ist. Ich glaube damit dem Sahllischen Begriff des komplexen Virus wieder näher zu kommen. Seine Auffassung von der Rolle des Influenzabazillus als *primus inter pares* ist doch jedenfalls die, daß auch er keine Influenzaepidemie ohne Influenzabazillen anerkennt.

Es darf aber nicht unerwähnt bleiben, daß auch von anderen Autoren Beobachtungen gemacht sind, die mehr im engeren Sinne Sahllis sprechen oder doch so gedeutet werden, auch unabhängig von einer Beeinflussung durch die Sahllische Arbeit. So scheinen Lazarettbeobachtungen Rosenbaums für eine besondere Infektiosität der Pneumonien selbst zu sprechen, ähnlich wie bei gewissen Masernpneumonien. So stellt Ed. Müller eine oft auffallende herdförmige Gut- oder Börsartigkeit in einzelnen Dörfern, einzelnen Häusern usw. fest und sieht die Ursache davon nicht in den Virulenzschwankungen des primären Erregers, sondern in der gleichzeitigen Übertragung von bestimmten Mischinfektionen. So bezeichnet Kißkalt den Streptococcus „pleomorphus“ als einen epidemisch auftretenden Saprophyten. Mosse hat den Eindruck als laufe neben der Epidemie eigentlicher Grippefälle eine solche von Streptokokkeninfektionen. E. Frey äußert sich ähnlich wie Ed. Müller. Die Häufung besonders schwerer Fälle an eng umschriebenen Orten erwähnt auch Becher. Solche und ähnliche Beobachtungen werden wohl auch von anderen Autoren zur Genüge gemacht worden sein.

Qualitative Virulenz. Ich will die Möglichkeit einer gleichzeitigen Übertragung von Sekundärinfektionen nicht leugnen, ich möchte es nur dahin gestellt sein

lassen, wie oft sie vorkommt. Wo schwer komplizierte Fälle wie in Krankenhäusern eng beieinander liegen, wird die Umgebung natürlich in diesem Sinne gefährdet sein. Nicht so im allgemeinen öffentlichen Verkehr, wo sicher die meisten Ansteckungen erfolgen, und zwar vorwiegend durch leichtere und vor allen Dingen unkomplizierte Fälle. Die Eiterkokken sind aber bei jedem Menschen ausnahmslos vorhanden und finden sich nicht nur auf der äußeren Haut, sondern auch im Munde und besonders im Rachen, so daß sie nur durch den Influenzaerreger mobilisiert (aktiviert) werden müssen, um ihre krankmachende Tätigkeit zu entfalten. Das wesentliche wird immer die primäre Influenzainfektion bleiben. Und das Schwanken des Krankheitsbildes, wie es von vielen Autoren (K. Frey und anderen) betont wird, auch in anatomischer Hinsicht, worauf besonders Borst hinweist, wird dann in letzter Linie immer bedingt durch das Schwanken der eigenartigen Virulenz des Influenzaerregers, dieser eigenartigen Virulenz, deren wesentliches Charakteristikum es eben ist, den eiterigen Infektionen den Boden zu bereiten. Daß trotzdem gewisse regionäre Verschiedenheiten auch der Verbreitung der Eitererreger in Betracht kommen, ist selbstverständlich.

Schwankungen im Krankheitsbild sind, wie gesagt, zur Genüge beschrieben worden. Manche Autoren, wie Pal, Günz, Wild, Deutsch, Riese, Hoffmann und Keuper, v. Wiesner, betonen auch den Unterschied gegenüber der Epidemie von 1889/92 und Riese glaubt deswegen, daß beide Epidemien im Wesen verschieden seien. Hoffmann und Keuper betonen aber gerade den Unterschied in bezug auf die „Komplikationen“, und das dürfte in der Tat der springende Punkt sein. Nach allen Schilderungen der vorletzten Epidemie lagen tatsächlich die Verhältnisse damals genau so wie jetzt, wenn auch vielleicht die jetzige Epidemie eine noch viel schwerere ist. Daß damals die Bedeutung der eitrigen Infektionen für den ganzen Verlauf der Epidemie noch viel weniger gewürdigt wurde als jetzt, liegt wohl daran, daß in jener Zeit die reine Lehre von der Spezifität streng feststehender Bakterienformen für die Entstehung der Infektionskrankheiten in frischster Blüte stand. Die schöne Entdeckung Pfeiffers wurde dankbar hingenommen und das Kausalitätsbedürfnis war damit befriedigt.

Zusammenfassung. Ich möchte nun noch einmal meine Stellungnahme, wie ich mir die Entstehung einer Influenzaepidemie denke, kurz zusammen fassen: Der Influenzabazillus (Pfeiffer) kann als harmloser Parasit auf den Schleimhäuten der menschlichen Luftwege bei Gesunden und Kranken vegetieren (Verwandte von ihm kommen bei Tieren als Saprophyten und Krankheitserreger vor). Wie andere Bakterien, so erlangt auch er auf Grund von noch im großen und ganzen unbekanntem Einflüssen eine gewisse Virulenz, vermöge derer er mehr oder weniger hartnäckige Erkrankungen selbständiger Natur oder als Komplikationen anderer Krankheiten zu erzeugen imstande ist. Sporadische Fälle und kleinere Epidemien können die Folge sein. Zuweilen spielen hierbei schon Sekundär- und Mischinfektionen mit anderen Bakterien, besonders den Eiterkokken, eine Rolle. Schließlich kann sich die Virulenz der Influenzabazillen in der Richtung entwickeln, daß sie einen ganz besonders günstigen Nährboden für die eitrigen Infektionen schaffen und daß damit diese nun ganz in den Vordergrund treten. Wahrscheinlich wächst damit auch wieder die Virulenz des Influenzabazillus selbst, so daß auch er allein tödliche Erkrankungen in größerer Zahl zustande

bringt. Die schweren Pandemien zeichnen sich dann nicht nur durch die höchste Virulenz des Influenzabazillus allein, sondern auch durch sein Vermögen, den gefährlichen eiterigen Infektionen Vorschub zu leisten, aus, so daß der Eindruck entstehen kann, letztere seien die eigentlichen Erreger der Pandemie. Wir müssen aus alledem logischerweise den Schluß ziehen, daß das, was wir im engeren Sinne eine Influenzaepidemie oder -pandemie nennen, mehr ist als eine solche, daß es ihr wesentliches Charakteristikum ist, daß der Influenzabazillus nicht mehr allein am Werke ist, sondern jene Art Virulenz erlangt hat, die den Eitererregern die Vorherrschaft gibt.

Nun wäre es natürlich eigenartig, wenn sich solche schweren eiterigen Infektionen auf Grund einer primären Influenzabazillen-Infektion tatsächlich nur innerhalb von größeren Epidemien abspielten. Das Gegenteil wird z. B. von Schottmüller und mit ihm von Möllers geleugnet. Schottmüller wundert sich darüber, daß trotz des ubiquitären und fortlaufenden Vorkommens der Pfeifferschen Bazillen in epidemiefreien Zeiten niemals „so eigenartige klassische Grippeerkrankungen mit den als charakteristisch zu bezeichnenden Lungenbefunden wie jetzt“ vorkommen. Diese Voraussetzung scheint mir aber doch der Wirklichkeit nicht zu entsprechen. Wenn ich von meinen eigenen früheren Beobachtungen über die durch Influenzabazillen erzeugten Erkrankungen absehe, so wird man von den anderen, durch Eitererreger verursachten Krankheitsprozesse sagen können, daß auch sie vorkamen, aber in ihrer Bedeutung wohl nicht richtig eingeschätzt wurden. Sogenannte septische, durch Staphylokokken erzeugte Tracheitiden mit Lungenabszessen kommen vor, und es wird wohl auch solche Lungenbefunde ohne primäre Tracheitis geben; schwere Überschwemmungen der Lungen mit Streptokokken kommen ebenfalls hier und da zur Beobachtung. Es wird die Aufgabe der weiteren Forschung sein, auch solche außerhalb der Epidemien auftretenden Fälle auf ihren Zusammenhang mit einer primären Influenzabazillen-Infektion klarzustellen. Im übrigen ist der Satz Schottmüllers durchaus zu unterschreiben, wenn er sagt: „Stellt man sich auf den Standpunkt, daß der Pfeiffersche Bazillus wirklich der Erreger der epidemischen Grippe ist, so wäre hierfür nur die Erklärung möglich, daß der Pfeiffersche Bazillus durch gewisse unbekannte Umstände zur Zeit einen besonders hohen Grad von Virulenz erlangt hat“, wobei allerdings unter „hoher Virulenz“ jene besondere Art von Virulenz verstanden werden muß, von der oben gesprochen wurde.

Nomenklatur. Es wird gut tun, das epidemiologische Verhalten auch in der Nomenklatur zum Ausdruck zu bringen. Es wäre zweckmäßig, diejenigen Erkrankungen, bei denen der Influenzabazillus allein der Erreger ist, auch als Influenza im engeren Sinne zu bezeichnen. Es wären das im wesentlichen die sporadischen Fälle und kleineren Epidemien. Die schweren Epidemien aber, bei denen sekundäre Infektionen mit Eitererregern im Vordergrund stehen, sollte man als Grippe bezeichnen. Das würde zwar gegen den älteren Sprachgebrauch sein, aber in der letzten Zeit hat man sich tatsächlich schon immer so ausgedrückt (Sahli). Jeder hat in den früheren Jahren einmal eine „Influenza“ gehabt (wobei allerdings vieles mit Unrecht diesen Namen trägt), und als im Jahre 1918 die schwere Epidemie kam, wurde sie fast ausnahmslos eben als Grippe bezeichnet. Der Influenzabazillus behielt so mit Recht seinen Namen. Wenn Prein zu der umgekehrten Forderung kommt, so veranlaßt ihn dazu seine Stellungnahme

gegen den Influenzabazillus. Die Trennung der „Influenza“ von der „Grippe“ wird auch von Edelmann befürwortet und Seitz möchte von „Seuchengrippe“ sprechen. Riese endlich möchte für den Fall, daß in den Epidemien „die Erkrankung eine durch Sepsis komplizierte Influenza ist“, von Influenza septica sprechen. Diese Bezeichnung würde mir durchaus annehmbar sein, wenn sie nicht das überlebte Beiwort „septica“ enthielte.

Es bleibt nun noch übrig, einige andere Untersuchungen zu besprechen, die mit der Ätiologie der Influenza bzw. Grippe in Zusammenhang gebracht werden. Die feinsten Kokken (Seitz), die paratyphusähnlichen Bazillen (Edelmann) und die letzthin von van Hoogenhuijze beschriebenen Bazillen sind wohl als bedeutungslose Nebenfunde zu betrachten. Das gleiche gilt von den Leptotricheen C. E. M. Fischers, während gegen die Befunde C. Spenglers von pestähnlichen Bazillen Mißtrauen am Platze ist.

Sodann muß in diesem Zusammenhange derer gedacht werden, die zwar den Pfeifferschen Bazillus nicht als den Erreger der Influenza anerkennen wollen, ihn aber als einen regelmäßigen Begleiter betrachten analog den Schweinepestbazillen bei der Schweinepest. Es ist verständlich, daß bei den mannigfachen Schwierigkeiten, die noch einem vollen Verständnis der Influenza-Ätiologie entgegenstehen, auch solche bei anderen Krankheiten Analogien findende Anschauungen hervortreten; wir finden sie des öfteren, wenn auch meist nur kurz, angedeutet. Besonders deutlich ausgesprochen worden ist eine solche Meinung von Seligmann und Wolff, die auch für derartige „Krankheitsbegleiter“ wie den Schweinepestbazillus, dann — nach ihrer Überzeugung — den Influenzabazillus den Namen Nosakoluth-Bakterien einführen. Daß ich diese Anschauungsweise für die Influenza und den Influenzabazillus nicht anerkennen vermag, brauche ich nicht näher auseinanderzusetzen.

Filtrierbares Virus. Eine ausführlichere Würdigung aber verdienen noch die mehrfach in den Vordergrund gestellten mehr oder weniger eingehend begründeten Befunde von Gebilden, die bald einfach als filtrierbares Virus bezeichnet, bald mit besonderen Namen belegt werden. Die Forscher, die auf diesem Gebiet tätig waren, kann man in drei Gruppen einteilen: 1. solche, die sich mit mikroskopischen oder kulturellen Untersuchungen befaßten, 2. solche, die Infektionsversuche vornahmen und 3. solche, die nur auf Grund von theoretischen Überlegungen einen invisiblen Erreger annehmen zu müssen glauben. Zu der ersten Gruppe zählen v. Angerer, Prell, Binder und Prell, Leschke, Burckhardt, Kronberger, Pöppelmann, Bradford, Bashford, Wilson v. Angerer injizierte Ratten Grippeputum und fand in mit dem Rattenblut beimpfter Traubenzuckerbouillon kleinste Körnchen, deren Vermehrungsfähigkeit er festgestellt haben will. Er glaubt das positive Resultat einer Züchtung filtrierbaren Virus vor sich zu haben und betont die Möglichkeit, es mit dem eigentlichen Erreger der Grippe zu tun zu haben. Prell und Binder und Prell sahen kleinste Körnchen in mikroskopischen Schnitten von Grippe-material und konnten solche Körnchen auch in mit Blut beimpfter Traubenzuckerbouillon feststellen. Das noch Rätselhafte ihrer Befunde geben sie selbst dadurch zu, daß sie von einem „Aenigmoplasma influenzae“ sprechen. Ferner sahen Kronberger und nach ihm Pöppelmann Körnchen im Blut von Grippekranken und auch Leschke fand in Kulturen von filtriertem Grippematerial kleinste Körnchen. Die Arbeiten der französischen Autoren auf diesem Gebiet

waren mir im Original nicht zugänglich. Schließlich muß aber noch Burckhardt erwähnt werden, der die Befunde von Leschke und von Binder und Prell zum Teil bestätigen konnte. Burckhardt weist aber schon selbst darauf hin, daß es sich auch um Kunstprodukte handeln könne. Weiter warnt Paschan vor der Überschätzung solcher Gebilde, die sich auch unschwer in von Gesunden stammendem Material feststellen lassen. In demselben Sinne äußern sich Olsen, Bonhoff, Neufeld und Papamarku. Die Mitteilungen von Bradford, Bashford und Wilson über kleinste filtrierbare grampositive kokkenähnliche Befunde sind schon von Arkwright stark angezweifelt und nicht bestätigt worden. — Ich möchte mich allen solchen Bedenken zunächst anschließen, um nachher noch einmal auf die allgemeine Seite der Frage zurückzukommen.

Zu der zweiten Gruppe gehören Kruse, Friedberger, Selter, P. Schmidt, Nicolle und Lebailly, Dujarric, Gibson, Oltzky und Gates, Moreschi, Doerr (und nach ihm Yamamouchi). Kruse und Friedberger hatten am Menschen mit den Impfungen keinen Erfolg, während Selter von einem Erfolg sprechen zu können glaubt, wogegen schon Friedberger und andere Einspruch erhoben haben. Die beiden Versuche Selters mit filtrierten Grippe-sekret sind in der Tat nicht beweisend. Sieht man von der Inkubation, die nach Dieudonné u. a. auch bei der spontanen Grippe eine sehr kurze sein kann, ab, so muß das Auftreten von ganz vagen Krankheitserscheinungen, besonders inmitten der schlimmsten Grippezeit, doch zu den ernstesten Zweifeln Anlaß geben. Solche Versuche könnten nur dann beweisend sein, wenn es gelänge, bei einwandfrei Gesunden eine wirklich typische Grippe bzw. Influenza zu erzeugen. Dieselben Einwendungen müssen auch gegen alle die anderen Experimente am Menschen gemacht werden. Klare Tatsachen sind von keinem der Experimentatoren geschaffen worden.

Neuerdings werden auch noch von Prausnitz und von P. Schmidt Einwendungen gemacht, die sehr beachtenswert sind. Ersterer sah in pneumonischen Infiltraten, aus denen Influenzabazillen rein gezüchtet werden konnten, keine eigentlichen Influenzabazillen im Mikroskop, wohl aber kleinste Körnchen, die offenbar noch entwicklungsfähige Bestandteile von Influenzabazillen darstellten, die aber wohl Filter passieren dürften. P. Schmidt aber betont, daß fraglos die kleinsten Exemplare der Influenzabazillen im Filter nicht zurückbleiben. Hier könnte also auch die Erklärung für manches anscheinend positive Versuchsergebnis gefunden werden. Schmidt hatte übrigens bei seinen zahlreichen Versuchen nur sehr wenig anscheinend positive Resultate. Das spreche unbedingt gegen ein filtrierbares Virus, das doch das Filter in großer Menge passiert haben müßte.

Gegen alle derartigen Versuche möchte ich aber noch generell den Einwand erheben, daß bei ihnen Aggresinwirkungen im Sinne Bails, besonders zur Zeit der Epidemien, nicht auszuschließen sind und daß darum die Schädlichkeit solcher Filtrate durchaus nicht auf der Gegenwart irgendwelcher unsichtbarer Organismen in ihnen zu beruhen brauchte.

In dieser Gruppe ist aber noch Fejes zu nennen, der durch Impfung von Affen mit keimfreiem Grippematerial Erkrankungen erzeugte, die er als hämorrhagische Septikämien bezeichnet (auch bei den Affenimpfungen der Engländer kommen derartige Angaben vor). Die Grippe bzw. Influenza ist nun zwar keine hämorrhagische Septikämie, immerhin aber sind diese Versuche bemerkenswert.

Es muß sich zeigen, inwieweit sie bestätigt werden können und wie weit sie dann bei der Pathologie der Erkrankung mitzusprechen imstande sind.

Endlich die dritte Gruppe, zu der eine Anzahl Autoren gehört, die mehr aus Skepsis gegen alle anderen Befunde zu der Annahme eines filtrierbaren Virus neigen (Rimpau, Lenz, Hirschbruch, Jacobsthal, Sörensen, Leimdörfer, Benjafield). Auf deren Ausführungen einzugehen erübrigt sich wohl.

Alles in allem ist das Material ein recht kärgliches, und besonders auffallend muß es sein, daß der Enthusiasmus für das filtrierbare Virus im Laufe der Epidemie geschwunden zu sein scheint. Ich glaube, daß der Kritik standhaltende Befunde nicht mehr gemacht sein werden. — An sich ist es natürlich verständlich, daß man heutzutage bei einer ätiologisch noch nicht völlig geklärten Infektionskrankheit auch ein filtrierbares Virus bzw. Aphanozoen (Kruse) in Erwägung zieht. Aber daß man das gerade bei der Grippe tut, ist eigentlich auffallend. Denn wir haben bei ihr sozusagen ein ganzes Bukett gut sicht- und züchtbarer Mikroorganismen. Ich möchte hier wieder Sahli zitieren, der zwar dem Forschen nach unsichtbaren Erregern nichts in den Weg legen will, aber doch die Notwendigkeit betont, sich mit der näher liegenden Frage der sichtbaren Erreger zu befassen; wenn er weiter betont, daß derjenige, der die mannigfachen, immer wieder erhobenen Bakterienbefunde gering schätzt und nur darum die Notwendigkeit eines invisiblen Influenzavirus behauptet, den Wald vor Bäumen nicht sieht. Jedenfalls ist eins klar: selbst wenn es sich einmal herausstellt, daß filtrierbare Mikroorganismen bei der Influenza eine Rolle spielen, das Hauptproblem bleibt dasselbe, nämlich die Frage nach der eigentümlichen Art der Virulenz und ihre Beziehungen zu den eitrigen Infektionen. Aber die Anhänger eines filtrierbaren Virus werden doch nicht behaupten können, daß sie bisher ein Material herangeschafft haben, das mit dem Pfeifferschen Bazillus konkurrieren könnte. Was gegen den Influenzabazillus ins Feld geführt ist, gilt in vielfacher Potenz für die Aphanozoen. Das wird in ähnlicher Weise auch von Dörbeck ausgesprochen.

Schluß. Ich sehe die nächste Aufgabe der Influenzaforschung darin, die Beziehungen zwischen den verschiedenen Virulenzgraden der in Betracht kommenden Bakterien experimentell anzufassen. Es wäre zu untersuchen, ob sich bei Tieren die Virulenz der Eitererreger durch gleichzeitige oder vorherige Einspritzung von Influenzabazillen erhöhen läßt und schließlich dann, ob solche Kokken nun auch ohne die Mitwirkung des Influenzabazillus eine höhere Virulenz, besonders bei der Inhalationsinfektion, erlangen als die, die sie vorher hatten. Bei solchen Experimenten könnten vielleicht die schon früher gesammelten Erfahrungen über alle Arten von symbiotischen Vorgängen bei den Bakterien von Nutzen sein. Aber auch die Beeinflussung der natürlichen und spezifischen Schutzkräfte durch die Influenzabazillen-Infektion muß genauer studiert werden, und zwar sowohl im Tierversuch als auch beim erkrankten Menschen. Mit dem einseitigen Suchen nach dem Erreger kann, wie ich noch einmal betonen möchte, das Influenzaproblem nicht gelöst werden. Endlich muß versucht werden, die epidemiologischen Fragen mit neuen Methoden zu erforschen, insbesondere das Virulenzproblem nicht nur in quantitativer, sondern auch in qualitativer Beziehung zu erfassen.

Literatur.

1. Abrahams, Eyre, Hallows und French. Lancet, Sept. 17. ref. Corr. 18, S. 204.
2. Alexander, Med. Klinik 1918, S. 1038.
3. v. Angerer, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 1280.
4. — Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 1334.
5. Arkwright, Brit. med. Journ. 1919, Nr. 3060, S. 233.
6. Armitage, ebenda, 1919, Nr. 3036, S. 272.
7. Arneth. Dtsch. med. Wochenschr. 1916, S. 628.
8. Askanazy, M., Korrespbl. Schweiz. Ärzte 1919, S. 465.
9. Averill, Young und Griffith, Brit. med. Journ. 1918, Nr. 3005, S. 111.
10. Bader, Wien. klin. Wochenschr. 1918, S. 883.
11. Bahrdt, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 140.
12. Bakwin, Americ. Journ. med. sc. 1920, S. 435.
13. Barrat, Brit. med. Journ. 1919, Nr. 3049, S. 705.
14. Bashford, ebenda, 1919, Nr. 3046, S. 601.
15. Bayer, Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 1493.
16. Becher, Med. Klinik 1918, S. 1009.
17. Beck, Zeitschr. f. Hyg. 1893, 15, S. 365.
18. Beneke, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 1303.
19. Benjafield, Brit. med. Journ. 1919, Nr. 3058, S. 167.
20. Berblinger, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 1458.
21. — Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 251.
22. v. Bergmann, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 140.
23. — Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 933.
24. Berliner, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, S. 228.
25. Bernhardt, Med. Klinik 1918, S. 683.
26. v. Beust, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. 1920, 32, S. 94.
27. Bie, Ugeskrift f. Laeger, 1920, 82, S. 175.
28. Bieling, Bericht über die 8. Tagung d. freien Vereinigung f. Mikrobiologie 1920, Jena 1921. (Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 85, Beiheft. S. 55.)
29. Bieling und Joseph, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. **Orig.** 1920, 29, S. 228.
30. — und Weichbrodt, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 1183.
31. Bielschowsky, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 168.
32. Binder und Prell, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 1397.
33. — — Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 1457.
34. Birch-Hirschfeld, Berl. klin. Wochenschr. 1919, S. 70.
35. Bircher, Korrespbl. Schweiz. Ärzte. 1918, S. 1338.
36. Bittorf, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 1227.
37. Blake und Russel, Journ. Americ. med. assoc. 1920, S. 170.
38. Bloomfield, Bull. of Johns Hopkins hosp. 1920, S. 85.
39. Böhm, Wien. med. Wochenschr. 1918, S. 1978.
40. — Wien. med. Wochenschr. 1920, S. 1433.
41. Bonhoff, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 168.
42. Borst, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 225.
43. — Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 1305.
44. Bossert und Leichtentritt, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, S. 176.
45. Boxwell, Brit. med. Journ. 1918, Nr. 3026, S. 717.
46. Bradford, ebenda 1919, Nr. 3046, S. 599.
47. — Bashford und Wilson, ebenda, 1919, Nr. 3031, S. 127.
48. Brandt, W., Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 1439.
49. Brasher und Coombe, Brit. med. Journ. 1919, Nr. 3050, S. 733.
50. Budapester Klinik, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 863.
51. Burekhardt, Korrespbl. Schweiz. Ärzte 1919, S. 1381.
52. — Korrespbl. Schweiz. Ärzte 1919, S. 809 u. 853.
53. Burger, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 179.
54. Busse, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 119.

55. Cadburry, Med. Record, 1920, S. 391.
56. Carpano, Ann. d'ig. 1919, Nr. 1. 29.
57. Cornils, Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 1438.
58. Coronini und Priesel, Wien. klin. Wochenschr. 1918, S. 1338.
59. — — Wien. med. Wochenschr. 1919, S. 1698 u. 1753.
60. Crofton, Brit. med. Journ. 1920, Nr. 3091, S. 431.
61. — ebenda 1919, Nr. 3035, S. 240.
62. — ebenda 1918, Nr. 3026, S. 717.
63. Crowe und Thacker - Neville, Bull. Johns Hopkins hosp. of Baltimore 1919, Nr. 345.
64. Czaplewski, Bericht über die 8. Tagung d. freien Vereinigung f. Mikrobiologie 1920, Jena 1921. (Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh. 85, Beiheft. S. 56.)
65. Daland, Med. Record. 1920, Nr. 5, S. 173.
66. Deussing, Med. Klinik 1918, S. 960.
67. Deutsch, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 57.
68. Dietrich, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 928.
69. Dieudonné, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 236.
70. Dörbeck, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, S. 716 u. 745.
71. Doerr, Bericht über die 8. Tagung d. freien Vereinigung f. Mikrobiologie 1920, Jena 1921. (Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh. 85, Beiheft. S. 62.)
72. Dujarric de la Rivière, Comptes r. acad. sc. 1918. 167. S. 606.
73. Dürk, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 1305.
74. Edelmann, Wien. klin. Wochenschr. 1918, S. 891.
75. — Wien. klin. Wochenschr. 1920, S. 376.
76. — Wien. klin. Wochenschr. 1918, S. 917.
77. — Wien. klin. Wochenschr. 1917, S. 1138.
78. Edington, Lancet 1920, S. 340.
79. Eichhorst, Korrespbl. Schweiz. Ärzte 1919, S. 225.
80. — Schweiz. med. Wochenschr. 1920, S. 281.
81. Elias, Wien. med. Wochenschr. 1919, S. 393.
82. Embden, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 111.
83. Emmerich, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 251.
84. Erdheim, Wien. med. Wochenschr. 1918, S. 1969.
85. Evans, Chicago med. Record 1920, Nr. 2, S. 45.
86. Fahr, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 28.
87. Federschmidt, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 359.
88. Fejes, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, S. 653.
89. Fischer, A. W., Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 1284.
90. — Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 1303.
91. — B., Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 56.
92. — C. E. M., Chicago med. Record, 1920, S. 89.
93. Fleischmann, Berl. klin. Wochenschr. 1918, S. 798.
94. Florschütz, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 960.
95. Flusser, Wien. klin. Wochenschr. 1918, S. 1133.
96. Fodor, Gyógyászat 1920, S. 220.
97. Fränkel, Ernst, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 1422.
98. — Eugen, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 111.
99. — Dtsch. med. Wochenschr. 1919, S. 89.
100. Frey, E., Wien. klin. Wochenschr. 1918, S. 136.
101. — K., Korrespbl. Schweiz. Ärzte 1919, S. 1006.
102. — W., Berl. klin. Wochenschr. 1919, S. 298.
103. Friedberger, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 1343.
104. — Zentralbl. f. Bakteriologie. **Orig.**, 1903, **33**, S. 401.
105. — und Konitzer, Med. Klinik 1919, S. 108.
106. Friedemann, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 776.
107. Friis - Moller, Ugeskrift f. Laeger 1920, **82**, S. 317.
108. — Hospitalstidende 1920, S. 33.
109. Frömme, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 1416.
110. Frosch und Bierbaum, Zentralbl. f. Bakteriologie. **Orig.**, 1919, **52**, S. 433.

111. Fry und Lundie, Lancet 1920, S. 368.
112. Funke, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 1505.
113. Fürst, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 67.
114. Galli-Valerio, Rev. med. Suisse rom. 1919, S. 265.
115. Ghedini und Brescia, Zentralbl. f. Bakteriöl. **Orig.**, 1911, 57, S. 567.
116. Ghon, Berl. klin. Wochenschr. 1919, S. 70.
117. Gibson, Graeme, Bowman und Connor, Brit. med. Journ. 1918, Nr. 3024, S. 645.
118. — — — ebenda, 1919, Nr. 3038, S. 331.
119. Gins, Berl. klin. Wochenschr. 1918, S. 799.
120. Glaus und Fritzsche, Korrespbl. Schweiz. Ärzte 1919, S. 72.
121. — — Korrespbl. Schweiz. Ärzte 1919, S. 1121.
122. Gödel, Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 470.
123. Goldschmid, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 1097.
124. Gotch und Whittingham, Brit. med. Journ. 1918, Nr. 3004, S. 82.
125. Gotschlich, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 831.
126. — Dtsch. med. Wochenschr. 1919, S. 593.
127. Götzl, Wien. med. Wochenschr. 1918, S. 1978.
128. Grabisch, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 232.
129. Graßmann, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 529.
130. — Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 225.
131. — Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 1437.
132. Grätz, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 28.
133. — Zeitschr. f. Hyg. 1919, 88, S. 434.
134. Grau, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 1375.
135. Greenwood, Brit. med. Journ. 1918, Nr. 3021,
136. v. Gruber, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 775.
137. — und Schädel, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 905.
138. Günz, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 57.
139. Guth, Wien. klin. Wochenschr. 1919, S. 143.
140. Hall, Ugeskrift f. Laeger 1920, S. 317.
141. Hamburger und Balint, Med. Klinik 1920, S. 1319.
142. Hannemann, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, S. 230.
143. Harbitz, Norsk Mag. f. laegevidensk. 1920, Nr. 1,
144. Harkavy und Hunter, Americ. J. of roentgenol. 1920, 7, S. 109.
145. Harry, D., Arch. f. klin. Med. 1920, 133, S. 257.
146. Hart, C., Med. Klinik 1918, S. 994 u. 1019.
147. Herzog, G., Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 121.
148. Heyn, Zeitschr. f. Medizinalbeamte 1920, 33, S. 85.
149. Hildebrandt, W., Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 530.
150. — Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 1008.
151. Hirschbruch, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 935.
152. Hoffmann und Keuper, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, S. 91.
153. van Hoogenhuijze, Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh.,
Abt. I, **Orig.**, 1920, 84, S. 88.
154. Hohlweg, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 122.
155. Hoppe-Seyler, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, S. 67.
156. v. Hößlin, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 1128.
157. Howard und Albert, Milit. Surg. 1920, 46, S. 522.
158. Huebschmann, P., Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 1763.
159. — Münch. med. Wochenschr. 1915, S. 1074.
160. — Zieglers Beiträge, 1916, 63, S. 202.
161. — Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 1205.
162. — Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. 1920, 22, S. 254.
163. — Bericht über die 8. Tagung d. freien Vereinigung f. Mikrobiologie 1920, Jena 1921.
(Zentralbl. f. Bakteriöl. u. Parasitenk. 85, Beiheft.) S. 59.
164. Hundeshagen, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 1181.
165. Hüppe, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 887.
166. Influenza, Zusammenfassender Artikel, Brit. med. Journ. 1918, Nr. 3016, S. 439.
167. Influenza in Irland, Brit. med. Journ. 1918, S. 717.

168. Jacobsthal, Bericht über die 8. Tagung d. freien Vereinigung f. Mikrobiologie 1920. Jena 1921. (Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 85, Beiheft) S. 69.
169. Jaffé, R. H., Wien. klin. Wochenschr. 1918, S. 1203.
170. Jehle, Wien. med. Wochenschr. 1918, S. 2163.
171. Jellineck, Wien. med. Wochenschr. 1918, S. 2122.
172. John, Americ. Journ. med. sciences 1920, 160, S. 244.
173. Jordan und Sharp, Journ. of inf. Dis. 1920, 26, S. 463.
174. Kahler, Wien. klin. Wochenschr. 1918, S. 1104.
175. Kaiserling, Berl. klin. Wochenschr. 1919, S. 69.
176. Kayser-Petersen, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 691.
177. — Berl. klin. Wochenschr. 1920, S. 632.
178. Kinnicutt und Binger, Americ. Journ. med. sciences Sept. 1919.
179. Kinsella und Goronwy, Journ. of the Americ. med. assoc. 74, 1920, S. 1070.
180. Kißkalt, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 251.
181. — Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 831.
182. — Bericht über die 8. Tagung d. freien Vereinigung f. Mikrobiologie 1920, Jena 1921 (Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Abt. I, 85, Beiheft) S. 61.
183. Klemperer, P., Wien. klin. Wochenschr. 1918, S. 944.
184. Klewitz, Med. Klinik 1919, S. 206.
185. Knöpfelmacher, Wien. med. Wochenschr. 1918, S. 1979.
186. Kolle, Wien. med. Wochenschr. 1918, S. 1250.
187. König, Veröff. a. d. Geb. d. Medizinalverw. 1920, 10, S. 31.
188. Koopmann, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1920, 228, S. 44.
189. Köpchen, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 938.
190. Korach, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 167.
191. — Berl. klin. Wochenschr. 1919, S. 218.
192. Korbsch, Med. Klinik 1918, S. 1092.
193. — Med. Klinik 1919, S. 70.
194. Korn, Berl. klin. Wochenschr. 1919, S. 70.
195. Kossel, Berl. klin. Wochenschr. 1918, S. 1015.
196. Kraus, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1897, 24, S. 396.
197. — R., La Prensa med. Argentina, 10. 10. 19.
198. — R. und Kantor, Riv. del Instituto bacteriol. Buenos Aires 1919, S. 59.
199. Kronberger, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, S. 243.
200. Kroner, Berl. klin. Wochenschr. 1918, S. 639.
201. Kruse, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 140.
202. — Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 1228.
203. — Bericht über die 8. Tagung d. freien Vereinigung f. Mikrobiologie 1920, Jena 1921 (Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, 85, Beiheft) S. 56.
204. Kurita, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, **Orig.**, 1909, 49, S. 508.
205. Lämpe, Med. Klinik 1918, S. 858.
206. Latzel, Wien. med. Wochenschr. 1919, S. 2245 u. 2295.
207. Laurent, Jena, G. Fischer, 1910.
208. Lederer, Wien. klin. Wochenschr. 1918, S. 1299.
209. Leichtentritt, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 1419.
210. Leimdörfer, Wien. klin. Wochenschr. 1920, S. 776.
211. Leishman, Brit. med. Journ. 1920, Nr. 3085, S. 214.
212. Leitner, Wien. klin. Wochenschr. 1918, S. 1155.
213. Lemke, Veröff. a. d. Geb. d. Medizinalverw. 1920, 10, S. 49.
214. Lenz, Korrespbl. Schweiz. Ärzte 1918, S. 1265.
215. Leschke, Berl. klin. Wochenschr. 1919, S. 11.
216. — Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 1391.
217. Levinthal, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., 1918, 86, S. 1.
218. — Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 712.
219. — Bericht über die 8. Tagung d. freien Vereinigung f. Mikrobiologie 1920, Jena 1921 (Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 85, Beiheft) S. 58.

220. Liebmann und Schinz, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 611.
 221. Lochelongue, Progrès méd. 1920, S. 1918.
 222. Löhlein, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 142.
 223. — Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 163.
 224. Löwenfeld, Wien. klin. Wochenschr. 1918, S. 1274.
 225. Löwenhardt, F. E. R., Zentrabl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh.,
 Abt. I, Orig., 1920, 85, S. 81.
 226. — Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 794.
 227. Löwenstein, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 1244.
 228. Löwenthal, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 1171.
 229. Lubarsch, Berl. klin. Wochenschr. 1918, S. 768.
 230. Lucke, Wight und Kirne, Arch. of internal med. Chicago, 24, Nr. 2.
 231. Mac Callum, J. Hopkins Hospital Reports. Bd. 20. H. 2. 1921. S. 149.
 232. Macdonald und Lyth, Brit. med. Journ. 1918, Nr. 3018, S. 488.
 233. Mac Laughlin, Boston med. a. surg. Journ. 1920, 183, S. 1.
 234. Mager, Wien. klin. Wochenschr. 1919, S. 82.
 235. Mahlo, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 111.
 236. Mandelbaum, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 812.
 237. Marchand, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 117.
 238. — Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 140.
 239. Marcovici, Wien. klin. Wochenschr. 1918, S. 994.
 240. Martini, Brit. med. Journ. 1918, Nr. 3011, S. 281.
 241. Materna und Penecke, Wien. klin. Wochenschr. 1918, S. 1221.
 242. Matthiasson, Hospitalstidende 1920, S. 65.
 243. Mayer, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 461.
 244. Mc Weeny, Brit. med. Journ. 1918, Nr. 3026, S. 717.
 245. Messerschmidt, Bericht über die 8. Tagung d. freien Vereinigung f. Mikrobiologie
 1920, Jena 1921 (Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 85,
 Beiheft) S. 60.
 246. — Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 1023.
 247. — Hundeshagen und Scheer, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1919, 88,
 S. 552.
 248. Meyer, F., Dtsch. med. Wochenschr. 1919, S. 173.
 249. — und Bernhardt, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 778 u. 814.
 250. Michaelis, L., Berl. klin. Wochenschr. 1918, S. 1133.
 251. Micheli, Policlinico 1920, S. 45.
 252. Miloslavich, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. 1920, 22, S. 422.
 253. Mitterstiller, Wien. klin. Wochenschr. 1918, S. 1141.
 254. Möllers, Berl. klin. Wochenschr. 1919, S. 1081.
 255. Moreschi, Policlinico 1919, Nr. 3.
 256. Mosse, Berl. klin. Wochenschr. 1918, S. 770.
 257. Muir und Wilson, Brit. med. Journ. 1919, Nr. 3027, S. 3.
 258. Müller, Ed., Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 141.
 259. — Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 169.
 260. — E. F., Zeitschr. f. Hyg. 1920, 92, S. 387.
 261. v. Müller, Fr., Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 224.
 262. Munro, Brit. med. Journ. 1919, Nr. 3038, S. 338.
 263. Nauwerck, Dtsch. med. Wochenschr. 1895, S. 393.
 264. Negrette, Riv. del Instituto bacteriol. Buenos Aires 1919, S. 86.
 265. Neßbitt, Brit. med. Journ. 1918, Nr. 3026, S. 717.
 266. Neufeld, Bericht über die 8. Tagung d. freien Vereinigung f. Mikrobiologie 1920,
 Jena 1921 (Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 85, Beiheft)
 S. 60.
 267. — Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 957.
 268. — und Papamarku, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 1181.
 269. — Berl. klin. Wochenschr. 1919, S. 9.
 270. Neuwirth und Weil, Wien. klin. Wochenschr. 1918, S. 1152.
 271. Neve, Hospitalstidende 1919.
 272. New South Wales, Brit. med. Journ. 1920, Nr. 3117, S. 481.

273. Nicolle und Lebailly, Brit. med. Journ. 1918, S. 495.
274. — — Presse méd. 1918.
275. — — Cpt. rend. acad. sciences 1918, S. 607.
276. Niemann, Berl. klin. Wochenschr. 1919, S. 777.
277. — und Foth, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, S. 741.
278. Nolf, Spehl, Colard, Firket, Presse méd. 1919, S. 287.
279. Oberndorfer, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 811.
280. Olitzky und Gates, Journ. of the Americ. med. assoc. 1920, **74**, S. 1497.
281. Öller, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 1203.
282. — Med. Klinik 1918, S. 1082.
283. Olsen, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 111.
284. — Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 231.
285. — Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, **Orig.**, 1920, **84**, S. 497 u. 1920/21 **85**, S. 12 u. 354.
286. Orticoni, Cpt. rend. soc. biol. 1920, **83**, S. 620.
287. — und Barbié, Presse méd. 1919, S. 247.
288. v. Ortner, Wien. med. Wochenschr. 1918, S. 1975.
289. Ozoux, Presse méd. 1919, S. 1086.
290. Pal, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 28.
291. — Wien. klin. Wochenschr. 1918, S. 1337.
292. — Wien. med. Wochenschr. 1919, S. 81.
293. Paltauf, Wien. klin. Wochenschr. 1918, S. 1339.
294. — Wien. klin. Wochenschr. 1915, S. 261.
295. Parodi, Morgagni, 1920, **62**, S. 151.
296. Paschen, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 111.
297. Peiper, Veröff. a. d. Geb. d. Medizinalverw. 1920, **10**, S. 3.
298. Pesch, Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 390.
299. Pfaundler, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 1305.
300. Pfeiffer, R., Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 775.
301. — Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1892, **13**, S. 357.
302. — Med. Klinik 1919, S. 80.
303. — Bericht über die 8. Tagung d. freien Vereinigung f. Mikrobiologie 1920, Jena 1921 (Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh. **85**, Beiheft) S. 43 u. 63.
304. Pollock, Brit. med. Journ. 1918, Nr. 3026, S. 717.
305. Pöppelmann, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, S. 379.
306. Prausnitz, Bericht über die 8. Tagung d. freien Vereinigung f. Mikrobiologie 1920, Jena 1921 (Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh. **85**, Beiheft) S. 62.
307. Prein, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1920, **90**, S. 65.
308. Prell, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 1100.
309. — Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1920, **90**, S. 127.
310. Pribram, Wien. med. Wochenschr. 1918, S. 2159.
311. Prym, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, S. 1084 u. 1108.
312. — Dtsch. med. Wochenschr. 1919, S. 880.
313. Reiche, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 167.
314. — Med. Klinik 1920, S. 1126 u. 1160.
315. — Med. Klinik 1920, S. 1225.
316. Reichert, Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, **Orig.**, 1920, **85**, S. 261.
317. Medical Research Committee, Brit. med. Journ. 1919, S. 845.
318. Report on the influenza epidemic, Brit. med. Journ. 1918, Nr. 3019, S. 505.
319. Riese, Berl. klin. Wochenschr. 1919, S. 1208.
320. Rimpau, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 224.
321. Rivers, Bull. Johns Hopkins hosp. 1920, **21**, S. 50.
322. Robertson, Brit. med. Journ. 1918, Nr. 3026, S. 717.
323. Roffo, Riv. del Instituto bacteriol. Buenos Aires 1919, S. 72.
324. Rose, Berl. klin. Wochenschr. 1918, S. 1041.
325. Rosenbaum, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 185.
326. Rosenow, Med. Klinik 1918, S. 737.

327. Rosenow, E. C., Illinois med. Journ. 1920, **37**, S. 153.
328. — Journ. of infect. dis. 1920, **26**.
329. — The Mayo Foundation, Rochester, Minnesota, 1920. S. A.
330. Sahli, Korrespbl. Schweiz. Ärzte 1919, S. 1.
331. Sajous, New York med. Journ. 1920, **111**, S. 411.
332. Scheer, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 68.
333. Scheidemandel, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 886.
334. Scheller, Dtsch. med. Wochenschr. 1917, S. 1005.
335. Schemensky, Berl. klin. Wochenschr. 1919, S. 557.
336. Schiemann, Med. Klinik 1918, S. 959.
337. Schiffner und Spengler, Wien. klin. Wochenschr. 1920, S. 901.
338. Schinz, Korrespbl. Schweiz. Ärzte 1918, S. 1329 u. 1374.
339. Schittenhelm und Schlecht, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 61.
340. — — Ergebn. d. inn. Med. 1918, **16**, S. 323.
341. Schlesinger, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 771.
342. Schmidt, Lad., Wien. med. Wochenschr. 1918, S. 1415.
343. — P., Bericht über die 8. Tagung d. freien Vereinigung f. Mikrobiologie 1920, Jena 1921 (Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infekt onskrankh. **85**, Beiheft) S. 62.
344. — Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 1181.
345. Schmidtman, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1920, **228**, S. 44.
346. Schmorl, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 394.
347. — Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 938.
348. Scholz, H., Med. Klinik 1916, S. 1065.
349. — Berl. klin. Wochenschr. 1919, S. 69.
350. Schöppler, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 224.
351. — Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 873.
352. Schott, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 265.
353. Schottmüller, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 111.
354. — Dtsch. med. Wochenschr. 1919, S. 794.
355. Schürmann, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 852.
356. Schütz, Wien. med. Wochenschr. 1918, S. 2158.
357. Schwenkenbecher, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 56.
358. Schwermann, Med. Klinik 1918, S. 1040.
359. Scott, Brit. med. Journ. 1919, Nr. 5037, S. 305.
360. Segale, Pathologica 1920, **12**, S. 255.
361. Seitz, Korrespbl. Schweiz. Ärzte 1918, S. 1184.
362. Seligmann und Wolff, Berl. klin. Wochenschr. 1920, S. 677 u. 709.
363. Sellards und Sturm, Bull. Johns Hopkins hosp. 1919.
364. Selter, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 932.
365. — Berl. klin. Wochenschr. 1919, S. 69.
366. — Bericht über die 8. Tagung d. freien Vereinigung f. Mikrobiologie 1920, Jena 1921 (Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh. **85**, Beiheft) S. 60.
367. Siegmund, Med. Klinik 1919, S. 95.
368. Silbermann, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 1250.
369. Simmonds, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 873.
370. — Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 111.
371. Small und Dickson, Journ. infect. dis. 1920, **26**, S. 230.
372. — und Stangl, Journ. Americ. med. assoc. 1920 **74**, S. 1004.
373. Sobernheim, Korrespbl. Schweiz. Ärzte 1919, S. 1225.
374. — Bericht über die 8. Tagung d. freien Vereinigung f. Mikrobiologie 1920, Jena 1921 (Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh. **85**, Beiheft) S. 61.
375. — und Novakovic, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 1373.
376. Sörensen, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1920, **91**, S. 204.
377. Spear, Lancet 1920, **198**, S. 589.
378. Spencer, Med. Record, 1920, **98**, S. 94.
379. Spengler, C., Mitt. a. d. Inst. C. Spengler, Davos 1919, **1**, Heft 3.
380. Spilsbury, Brit. med. Journ 1918, Nr. 3022, S. 603.
381. Stallybraß, Lancet 1920, **198**, S. 372.
382. Stein und Weißmann, Wien. klin. Wochenschr. 1918, S. 993.

383. Stettner, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 872.
384. v. Strümpell, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 1096.
385. Strauß, Berl. klin. Wochenschr. 1920, S. 389.
386. Symmers, New York med. Journ. 1919, Nr. 20.
387. — Dinnerstein und Frost, Journ. of the Americ. med. assoc. 1920, 74, S. 646.
388. Thomson und Kristensen, Acta med. scandinav. 1920, 53, S. 422.
389. Tocumaga, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 1357.
390. Trawinsky und Cori, Wien. klin. Wochenschr. 1918, S. 1251.
391. Trémolières und Rafinesque, Presse méd. 1919, S. 98.
392. Treupel und Kayser-Petersen, Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 686.
393. Uhlenhuth, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 776.
394. — Med. Klinik. 1918, S. 777.
395. — Bericht über die 8. Tagung d. freien Vereinigung f. Mikrobiologie 1920, Jena 1921 (Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 85, Beiheft) S. 57.
396. Versé, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 1228.
397. — Berl. klin. Wochenschr. 1920, S. 224.
398. Wachter, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 1183.
399. Wade und Manalang, Journ. of exp. med. 1920, 31, S. 95.
400. Wagner, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 251.
401. Wätzold, Therap. d. Gegenw. 1918, S. 384 u. 426.
402. Wegelin, Korrespbl. Schweiz. Ärzte 1919, S. 65.
403. Weinberg, Beih. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. 1920, 23, S. 186.
404. Wenckebach, Wien. med. Wochenschr. 1918, S. 2164.
405. Wherry und Butterfield, Journ. infect. dis. 1920, 27, S. 315.
406. White, Brit. med. Journ. 1919, Nr. 3040, S. 417.
407. Wiener, Wien. klin. Wochenschr. 1918, S. 1303.
408. v. Wiesner, Wien. klin. Wochenschr. 1918, S. 1101.
409. — Wien. med. Wochenschr. 1918, S. 1969.
410. Wild, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 57.
411. Wilson, J. A., Brit. med. Journ. 1919, Nr. 3046, S. 602.
412. — und Steer, Brit. med. Journ. 1919, Nr. 3047, S. 634.
413. Winslow und Rogers, Journ. of infect. dis. 1920, 26, S. 185.
414. Wolbach, Bull. of Johns Hopkins hosp. 1919, 30, S. 338.
415. Wolf, J. E., Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, **Orig.**, 1920, 84, S. 421.
416. — ebenda, 1903, 33, S. 407.
417. — E., Bericht über die 8. Tagung d. freien Vereinigung f. Mikrobiologie 1920, Jena 1921 (Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 85, Beiheft) S. 63.
418. Wollstein, Journ. of exp. med. Baltimore, 1919.
419. Wynard, Brit. med. Journ. 1919, Nr. 3078, S. 845.
420. Zeißler, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 111.

III. Die Anaphylaxieforschung im Zeitraume von 1914–1921.

Von

R. Doerr-Basel.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Einleitung	73
I. Begriffsbestimmung und Einteilung der verschiedenen Phänomene der Überempfindlichkeit	74
Klassifikationsversuch von Doerr	75
Kritik der Cocaschen Einteilung	76
Definition der Anaphylaxie	78
Definition der Idiosynkrasie	79
Vergleich der Symptomatologie anaphylaktischer und idiosynkrasischer Störungen	80
Natur der die idiosynkrasischen Erscheinungen auslösenden Stoffe („Idiosynkrasogene“)	82
Antigenfunktionen der Idiosynkrasogene; passive Übertragbarkeit der Idiosynkrasien	82
Ist die Serumkrankheit ein anaphylaktisches oder ein idiosynkrasisches Phänomen? Kommen beim Menschen überhaupt anaphylaktische Zustände vor?	86
Differenzierung anaphylaktischer und idiosynkrasischer Prozesse durch die vorhandene oder fehlende Möglichkeit der Desensibilisierung	90
Hereditäre Grundlage der Idiosynkrasien. — Fehlende Vererbbarkeit der Anaphylaxie.	93
Spezifität der Idiosynkrasogene und chemische Grundlagen derselben	98
Zellständigkeit der idiosynkrasischen Reaktionen	101
Resümee: Enge Verwandtschaft zwischen Idiosynkrasie und Anaphylaxie	102
Toxinüberempfindlichkeit	103
Tuberkulinüberempfindlichkeit	104
Notwendigkeit einer Koordination von Anaphylaxie, Idiosynkrasie und Tuberkulinüberempfindlichkeit	119
II. Anaphylaktogene	119
a) Komplexe Anaphylaktogene, speziell Blutsera	119
Antigenfunktionen und Spezifität der verschiedenen Serumproteine	120
Anaphylaktogene mit langer und mit kurzer Inkubation	120
Schwankende Intensität der anaphylaktogenen Wirkungen der Vollsera	122
b) Chemisch definierte Körper und Eiweißabbauprodukte als Anaphylaktogene	124

	Seite
c) Kriterien der Anaphylaktogene	126
d) Eigenschaften der Anaphylaktogene. — Spezifität und Antigenfunktion	128
III. Anaphylaktische Antikörper	140
a) Komplexe Antikörper	140
b) Titration der anaphylaktischen Antikörper	142
c) Identität von anaphylaktischem Antikörper und Präzipitin	143
Neutralisation von Präzipitin und Präzipitinogen einerseits, von Anaphylaktogen und zugehörigem Antikörper andererseits	145
d) Spezifität der anaphylaktischen Antikörper	148
e) Persistenz des Antikörpers im passiv und im aktiv immunisierten Organismus	150
Antisensibilisierung und „Konkurrenz der Antigene“	152
IV. Der Sitz der Reaktion	154
V. Die Unmöglichkeit der Umdrehung des passiv anaphylaktischen Experimentes. — Aktivierung der zellständig gewordenen Antikörper	160
VI. Beziehungen zwischen den zytotoxischen Phänomenen und der Anaphylaxie. — Die Giftigkeit der hammel-hämolytischen Immun- und Normalsera als zytotoxischer Effekt. Das Forbmannsche Antigen	164
Organspezifität	166
Eigenschaften des Forbmannschen Antigens	167
Wirkungen der sog. heterogenetischen Antisera auf das Meerschweinchen und experimentelle Analyse derselben	169
Analogie dieser Wirkungen zu den anaphylaktischen Symptomen	170
Zerebellarer Symptomenkomplex	172
VII. Symptomatologie, pathologische Physiologie und Anatomie der anaphylaktischen Reaktionen	175
beim Meerschweinchen	176
„ Kaninchen	176
„ Opossum	177
„ Hunde	177
bei der Katze	182
Mechanismus der protrahierten Symptome	183
Grad der anaphylaktischen Zellschädigung	186
Lokale Anaphylaxie	187
Rolle der Blutplättchen.	189
VIII. Antianaphylaxie (Ananaphylaxie)	189
a) Spezifische Desensibilisierung des intakten sensibilisierten Tieres oder der isolierten Organe desselben	190
b) Faktoren, welche die Spezifität der Desensibilisierung verschleiern. — Ansichten über die alleinige Existenz der unspezifischen oder der spezifischen „Antianaphylaxie“. — Vorkommen und Interferenz beider Vorgänge	192
c) Schutzwirkung der zirkulierenden Antikörper oder maskierte (potentielle) Anaphylaxie	197
d) Herabgesetzte Empfindlichkeit nach der Präparierung mit exzessiven Antigendosen	199
e) Beeinflussung der Überempfindlichkeit durch Hemmung der Antikörperproduktion. — Kondition der Versuchstiere. Antagonismus der Masern	201
f) Unspezifische Beeinflussung der anaphylaktischen Reaktionen	203
IX. Theorien der Anaphylaxie	206
Fehlende Notwendigkeit der Annahme eines anaphylaktischen Giftes	207
Abbau der Eiweißantigene durch ihre Antikörper (Präzipitine). Versuchter Nachweis desselben auf interferometrischem Wege	209

	Seite
Abbau von Präzipitaten durch Komplement	212
Kritik der Argumente für die Hypothese vom parenteralen Antigenabbau . .	213
a) Beziehungen der Serumproteasen zum anaphylaktischen Schock	213
b) Toxische Eiweißspaltprodukte mit anaphylaktoider Wirkung. —	
Histamin	220
c) Matrix des hypothetischen Giftes	227
d) Serotoxine	231
e) Ist das Serotoxin das gesuchte anaphylaktische Gift?	244
X. Schlußwort	249
Schlußsätze	251
Literatur	253

Die Hochflut der experimentellen Arbeiten über anaphylaktische Probleme, die für die letzten Jahre vor dem Ausbruch des Krieges bezeichnend war und in kurzen Intervallen zu kritischen Revisionen des wissenschaftlichen Tatbestandes nötigte, ist seit 1914 rasch verebbt; die Institute und Laboratorien der kriegführenden Staaten sahen sich vor andere, praktisch wichtigere Aufgaben gestellt, welche ihre Leistungsfähigkeit vollauf in Anspruch nahmen. Dieser Umstand mag mit beigetragen haben, daß sich seit meinem letzten Referat (vgl. diese Ergebnisse, Bd. I, 1914, S. 257—371), keine besonders tiefgreifenden Veränderungen auf diesem Wissensgebiete vollzogen haben, weder im Hinblick auf die prinzipiellen Auffassungen über das Wesen der Anaphylaxie, noch auch im Sinne umfangreicher Erweiterungen unserer Kenntnisse über die Komponenten der anaphylaktischen Reaktion oder über den Mechanismus des Reaktionsablaufes. Von diesem Standpunkte aus betrachtet lag für mich kein zwingender Grund vor, schon jetzt an eine Fortsetzung und Ergänzung meiner zusammenfassenden Darstellungen der Lehre von der Anaphylaxie ¹⁾ zu schreiten, da sich die neuerworbenen Einsichten und der Zuwachs an hypothetischen Erklärungsversuchen ganz gut in den Rahmen meiner früheren Ausführungen einpassen lassen; abgesehen davon besteht auch in der jüngsten Literatur kein Mangel an teils kurzgefaßten, teils ausführlichen Abhandlungen, welche sich mit der Entwicklung der Anaphylaxiefrage und der Schilderung ihres jeweiligen aktuellen Standes beschäftigen und dem Leser eine rasche Orientierung über das Thema gestatten (Arthus, Besredka, Bordet, A. F. Coca, Cunningham, Dale, Friedberger, Kopaczewski, Loewit-Bayer, Weichardt, Wells, Zinsser u. a.).

Die Motive, welche mich zur Abfassung des vorliegenden Artikels bewogen, waren anderer Art. Die ausländischen, zwischen 1914 und 1921 erschienenen Publikationen sind den deutschen Autoren größtenteils unbekannt geblieben; auch die fremdsprachigen Sammelreferate, von denen einzelne diese Lücke ausfüllen könnten, finden sich meist in Zeitschriften, welche wegen ihres hohen Preises nur von wenigen deutschen Bibliotheken nachgeschafft werden konnten,

¹⁾ Wien. klin. Wochenschr., 1908, Nr. 13. — 2. Handb. d. Technik und Methodik der Immunitätsforschung von Kraus und Levaditi, Bd. 2, 1909, S. 856. — 3. Zeitschr. f. Immunit.-Forschung, Referate, Bd. 2, 1910, S. 49. — 4. Zentralbl. f. Bakt., 1. Abteilg., Referate, Bd. 47, 1910, S. 12. — 5. Wien. klin. Wochenschr., 1912, Nr. 9. — 6. Handb. d. pathog. Mikroorganismen v. Kollé und Wassermann, Bd. 2, 1913, S. 947. — 7. Ergebnisse d. Immunitätsforschung, exp. Ther., Bakt. u. Hygiene, herausgeg. von Weichardt, Bd. 1, 1914, S. 257.

und sind daher ebensowenig literarisches Gemeingut geworden, wie die Originalmitteilungen, auf welche sie sich beziehen. Darin liegt eine Gefahr. Es können derzeit Fragen gestellt und experimentell bearbeitet werden, welche längst befriedigender beantwortet oder gar endgültig entschieden sind; die Hypothesenbildung kann Wege einschlagen, die sich im Lichte bereits vorliegender, aber nicht berücksichtigter Ergebnisse als ungangbar erweisen. Solche Verstöße gegen die Ökonomie wissenschaftlicher Arbeit und wissenschaftlichen Denkens zu vermeiden, erscheint nicht nur überhaupt, sondern speziell unter den gegebenen Verhältnissen erwünscht, wo sich der Tätigkeit des Forschers große materielle Schwierigkeiten in den Weg stellen, deren Überwindung bedeutende, nur durch die gesteigerten Erfolge zu rechtfertigende Opfer erfordert. Andererseits fallen natürlich manche von jenen Anregungen weg, welche sich stets aus der Leistung anderer für das eigene Schaffen ergeben, Anregungen, die mit dem Werte der fremden Leistung wachsen; wenn nun auch die großen Errungenschaften der Anaphylaxieforschung größtenteils aus der Vorkriegszeit herrühren, so sind doch noch später und zwar gerade im Auslande Tatsachen ermittelt und Begriffe geformt worden, die sich sehr wohl als Ausgangspunkte für neue produktive Richtungen eignen. Über diese Tatsachen und Begriffe möchte ich daher einen geordneten Überblick geben, der im gegenwärtigen Zeitpunkt besonderen Nutzen stiften kann, weil die Auslandsliteratur vielen noch immer relativ unzugänglich ist und weil sich das Interesse der Immunitätsforscher und Biologen mit einer durch die lange Unterbrechung ungeschwächten Kraft auf die so rätselhaften und daher auch so reizvollen Phänomene der Überempfindlichkeit erneut zu konzentrieren beginnt.

Endlich geht aus der Sichtung der neueren Literatur hervor, daß die bisher fast ausschließlich angewendete Technik des anaphylaktischen Experimentes in mehrfachen Beziehungen dringender Korrekturen bedarf, welche sich auf die Wahl der Anaphylaktogene, auf die Inkubationsperiode des aktiv anaphylaktischen Zustandes, auf die zur Sensibilisierung und zur Reinjektion benützten Antigendosen u. m. a. beziehen und so bedeutungsvoll sind, daß ihre Vernachlässigung gewisse Versuchsergebnisse völlig entwerten würde. Die meisten Mitteilungen der letzten Zeit nehmen jedoch hiervon keine Notiz, sondern stützen sich ganz auf die als veraltet anzusehende Methodik.

I. Begriffsbestimmung und Einteilung der verschiedenen Phänomene der Überempfindlichkeit.

In der Monographie „Allergie und Anaphylaxie“ (Handb. der pathogenen Mikroorganismen, 2. Aufl., 2. Bd., 1913) habe ich als erster eine Klassifikation aller einschlägigen Erscheinungen versucht, die bei der damals noch sehr unvollkommenen Einsicht in das Wesen der Prozesse selbstverständlich nur die Bedeutung eines Provisoriums besitzen konnte. Als Basis der Einteilung fungierte der Begriff der Allergie, dem ich für diesen Zweck eine weitere Fassung gab als dies den Intentionen seines Schöpfers entsprach. v. Pirquet hatte die Allergie als die veränderte Reaktionsfähigkeit definiert, welche der menschliche oder tierische Organismus durch das Überstehen einer Krankheit oder durch die Vorbehandlung mit körperfremden Substanzen erwirbt; ich hielt mich

an diese Definition, welche nichts darüber aussagt, daß die „körperfremden“ Substanzen Antigene sein müssen. Pirquet abstrahierte allerdings, wie er selbst ausdrücklich betont, den Allergiebegriff ausschließlich aus der Beobachtung von Immunitätsreaktionen oder doch von Vorgängen, die er für Immunitätsreaktionen hielt (Serumkrankheit); aber die Tatsache, daß der Körper auch bei wiederholter Einwirkung von nicht antigenen Stoffen seine Reaktivität in zeitlicher, quantitativer und qualitativer Hinsicht ändern kann, läßt die Einschränkung als willkürlich und die Restitution des in der Definition klar präzisierten weiteren Begriffsumfanges als gerechtfertigt erscheinen. Nun kann die Änderung jeder Größe im Vergleiche zu einem Standardwert in einer Zunahme oder Abnahme bestehen, falls nicht als Standardwert das relative Maximum oder Minimum des Beobachtungsintervalles gewählt wird; das gilt auch für die Reaktionsstärke, so daß man zweifellos als Allergie nicht nur die Plusabweichungen der Reaktivität (Hypersensibilität), sondern auch die Minusabweichungen (verminderte Empfindlichkeit, sog. Immunität) bezeichnen darf. Aus diesen beiden Prämissen ergab sich mir ein Schema, welches mit geringen Modifikationen reproduziert werden soll, um das Verständnis der folgenden Erörterungen zu erleichtern.

Allergie.

I. Gegen nichtantigene Substanzen.

- a) Überempfindlichkeit (Arznei-
idiosynkrasien).
- b) Unterempfindlichkeit.

II. Gegen Antigene (Antigen-Anti- körperreaktionen).

1. gegen Toxine.

2. gegen Eiweißantigene.

Eigenschaften der Antigene:

primär toxisch.

primär atoxisch.

Antikörper:

nur Antitoxine, die ohne Komplement
wirken.

verschiedene Eiweißantikörper (deren
Identität jedoch wahrscheinlich ist)
mit Ambozeptorcharakter.

Typische, auf der Wirkung des Antikörpers beruhende, daher auch
passiv übertragbare Form der Allergie:

Unterempfindlichkeit (aktive und pas-
sive antitoxische Immunität).

Überempfindlichkeit (aktive und pas-
sive Anaphylaxie).

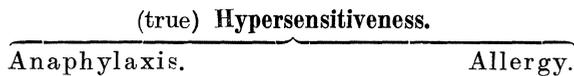
Atypische Form der Allergie, für welche eigene Antikörper nicht
existieren, daher passiv nicht übertragbar:

Überempfindlichkeit.

Partieller oder totaler Schwund der
Überempfindlichkeit, also Rückkehr
zur Norm („Antianaphylaxie“)

Gegen diese Klassifikation hat Coca in seinem Artikel „Hypersensitiveness“ (Practice of medicine ed. by F. Tice, New York, 1920) zwei Einwände erhoben. Er opponiert zunächst gegen die Einbeziehung der verschiedenen Formen von

Unterempfindlichkeit, weil diese auf anderen Ursachen beruhen wie die Phänomene der Hypersensibilität; dadurch, daß das Schema zwischen beiden eine künstliche, im Wesen der Erscheinungen nicht begründete Relation herstellt, werde das Verständnis der Prozesse der Hypersensibilität nicht gefördert, sondern erschwert. Zweitens aber sollte man die Natur der wirksamen Stoffe (Antigene-Nichtantigene) nicht als Einteilungsprinzip benützen, weil dann die ätiologisch einheitliche Gruppe der konstitutionellen Hypersensibilität des Menschen (die Gruppe der sog. Idiosynkrasien) in zwei Teile gerissen wird; denn in dieser Kategorie kann das auslösende Agens sowohl ein Nichtantigen (Arzneidiiosynkrasie) als auch ein Antigen (z. B. tierisches Eiweiß) sein. Ob diese Kritik sachlich zureichend motiviert ist, kann jedoch erst untersucht werden, wenn man sich mit Cocas eigenen Vorschlägen vollkommen vertraut gemacht hat; es erscheint daher unabweislich, die uns noch nicht geläufigen Auffassungen Cocas eingehender zu erörtern, umso mehr als ihre Bedeutung die Grenzen einer Systematik der uns hier interessierenden biologischen Prozesse überschreitet. Das Schema, welches Coca eingeführt wissen möchte, hat nachstehende, sehr einfache Gestalt:



Coca schlägt also vor, die Unterempfindlichkeit ganz von der Betrachtung auszuschalten und die Überempfindlichkeit als eine selbständige Abteilung biologischer Vorgänge gesondert ins Auge zu fassen. Hierbei unterlegt Coca dem Ausdruck „Überempfindlichkeit“ (Hypersensitiveness) oder — wie er zur Vermeidung von Verwechslungen sagt — „wahre Hypersensibilität“ (true hypersensitiveness) eine Bedeutung, die von der üblichen Anwendung des Wortes abweicht und dasselbe zu einem neuen Terminus technicus der Immunitätslehre stempelt. Der allgemeine Sprachgebrauch bezeichnet als Überempfindlichkeit jede abnorme oder gesteigerte Reaktivität des lebenden Organismus wie etwa die erhöhte Lichtempfindlichkeit des Auges bei Konjunktivitis. Die „wahre Hypersensibilität“ ist dagegen nach Coca ein Zustand spezifischer oder eigentümlicher Reaktivität, derzufolge das betreffende Individuum auf die Berührung mit einer bestimmten Substanz oder auf ihre Einverleibung mit charakteristischen Symptomen antwortet und zwar auch dann, wenn die Substanzmenge so gering ist, daß sie für die meisten (d. h. für alle nichtüberempfindlichen) Individuen derselben Spezies unschädlich bleibt. Diese Definition wird noch weiter durch nachstehende Forderungen enge begrenzt:

1. Die „charakteristischen“ Symptome müssen bei verschiedenen Tierspezies verschieden sein, auch wenn sie durch das gleiche Agens ausgelöst werden;
2. sie sollen innerhalb einer Tierspezies für verschiedene auslösende Stoffe identisch sein und
3. müssen sie von den Wirkungen qualitativ differieren, welche die auslösende Substanz auf nichthypersensible Individuen derselben Spezies auszuüben vermag.

Wie Coca selbst bemerkt, laufen alle diese die Symptomatologie der „wahren Hypersensibilität“ charakterisierenden Postulate darauf hinaus, daß die Natur

der Substanz, gegen welche sich die Überempfindlichkeit richtet, nur für die Auslösbarkeit der Reaktion, nicht aber für die Art der Reaktionserrscheinungen maßgebend ist; letztere wird vielmehr lediglich durch die besondere Anpassung des hypersensiblen Individuums an die betreffende Substanz bestimmt. Mit anderen Worten: Die Reaktionsfähigkeit ist spezifisch auf den auslösenden Stoff eingestellt, das Reaktionsgeschehen dagegen ist von diesem Faktor völlig unabhängig und nach Coca nur mehr eine spezifische Funktion der reagierenden Tierart.

In Cocas Schema findet somit nicht nur die gegen die Norm herabgesetzte Reaktivität keinen Platz, sondern es scheiden auch, wie leicht einzusehen, eine Reihe von hyperergischen Reaktionen a limine aus. Nach der eben gegebenen Begriffsbestimmung gehört z. B. die Tuberkulinreaktion nicht zur „wahren Überempfindlichkeit“, da sie sich bei allen Tierspezies in gleicher Weise äußert, ebensowenig wie die Toxinüberempfindlichkeit, deren Symptome nicht von jenen differieren, welche die Bakteriengifte bei normalen Tieren hervorrufen. Diese Konsequenzen zieht nun Coca in der Tat. Er verfolgte eben mit der Aufstellung des neuen Begriffes eingeständenermaßen in erster Linie den Zweck, die enge Verwandtschaft zweier Erscheinungskomplexe dauernd festzulegen, zwischen denen man gewisse Beziehungen schon vorher vielfach angenommen hatte, nämlich der Anaphylaxie und der Idiosynkrasien. Beide dokumentieren ihre organische Zusammengehörigkeit, indem sie nach Cocas Angaben die Forderungen erfüllen, welche von ihm für die „wahre Überempfindlichkeit“ nominiert wurden; andererseits unterscheiden sie sich aber doch in wesentlichen Punkten so sehr voneinander, daß sie zwei sich gegenseitig ausschließende Phänomene repräsentieren, deren Selbständigkeit in ihrem Wesen sicher begründet ist.

Für die Idiosynkrasien will Coca den Ausdruck „Allergie“ benützen, was ebensowenig zu billigen ist wie die Bezeichnung „wahre Überempfindlichkeit“. Man kann es wohl kaum zweckmäßig nennen, wenn ein so geläufiges Wort wie „Überempfindlichkeit“ begrifflich total umgewertet wird; derartige terminologische Gewaltakte stiften erfahrungsgemäß nur Verwirrung. Es ist auch nicht einzusehen, warum die Tuberkulinüberempfindlichkeit weniger „wahr“ oder „echt“ sein soll als die Hypersensibilität gegen Pferdeserum oder die idiosynkrasische Reaktivität gegen Jodoform. Die Verwendung des Namens „Allergie“ anstatt „Idiosynkrasie“ ist gleichfalls abzulehnen, einmal, weil sie durch das eingebürgerte Synonymum gänzlich überflüssig gemacht wird, dann aber auch, weil für „Allergie“ bereits eine von der Cocaschen Interpretation abweichende Begriffsbestimmung durch v. Pirquet erfolgt ist. Wenn Coca die Bezeichnung „Idiosynkrasie“ als unzureichend erachtete, hätte er sie durch einen anderen neuen oder seinem Inhalte nach noch nicht fixierten Terminus substituieren müssen. Im folgenden wollen wir uns daher überall dort, wo Coca von Allergie spricht, des Wortes „Idiosynkrasie“ bedienen.

Hat man diese Mißgriffe in der Nomenklatur des Gebietes richtig gestellt, so bleibt als Kern der Ansichten von Coca übrig: Anaphylaxie und Idiosynkrasie differieren voneinander derart, daß Übergänge zwischen beiden nicht möglich sind; sie haben aber doch so auffallende Eigenschaften miteinander gemein, daß man sie zusammenfassen und allen anderen Erscheinungen von Hypersensibilität gegenüberstellen muß. Darin muß gewiß kein Widerspruch liegen,

aber man wird Beweise fordern, die sich im wesentlichen mit der Beantwortung von vier Fragen zu befassen haben: 1. Entsprechen die Definitionen, welche Coca von der Anaphylaxie und von der Idiosynkrasie gibt, dem jetzigen Stande unserer Kenntnisse? 2. Sind die beiden Zustände wirklich durchgehends scharf voneinander getrennt oder existieren Beobachtungen, welche die Existenz von Bindegliedern wahrscheinlich machen? 3. Ist die Unterstellung von Anaphylaxie und Idiosynkrasie unter einen übergeordneten Begriff („wahre Überempfindlichkeit“) gerechtfertigt? 4. Existieren keine anderen Typen geänderter Reaktivität, welche den beiden genannten Formen in prinzipiellen Beziehungen so nahe stehen, daß sie beim Versuch einer Einteilung der einschlägigen Prozesse mitberücksichtigt werden müssen? Es liegt in der Natur der Dinge, daß diese Fragen und daher auch die korrespondierenden Antworten zum Teile aufeinander übergreifen müssen, so daß manches Detail ebensogut hier wie dort untergebracht werden kann. Diesem Umstande wolle der Leser Rechnung tragen.

Die Anaphylaxie ist nach Coca ein erworbener, meist experimentell erzeugter, nicht hereditärer Zustand, welcher auf der Anwesenheit spezifischer Antikörper in bestimmten Geweben beruht; die anaphylaktischen Symptome entstehen, wenn die an die bestimmten Zellterritorien gebundenen Antikörper plötzlich mit einer genügenden Konzentration des betreffenden Antigens in Kontakt geraten. Die den Zustand hervorrufenden und die anaphylaktische Reaktion auslösenden Substanzen sind ausnahmslos Antigene und zwar Präzipitino gene. Ist die Konzentration des Antigens, welches an den Sitz der zellständigen Antikörper gelangt, zu gering (subletale Antigendosis), so werden die anaphylaktischen Symptome abgeschwächt oder bleiben ganz aus; doch wird natürlich der Antikörper hierbei partiell neutralisiert, der Grad der Hypersensibilität daher vermindert. Jedes anaphylaktische Tier läßt sich also unter Vermeidung gefährlicher Reaktionen durch fraktionierte oder verlangsamte Antigenzufuhr wieder völlig unempfindlich machen, ein Verfahren, welches man als „Desensibilisierung“ bezeichnet. Was speziell den Mangel der Vererbbarkeit anlangt, so ist damit gemeint, daß die Anaphylaxie nicht vom Vater auf die Nachkommen übertragen werden kann. Eine Übertragung von der Mutter auf die Jungen kommt allerdings vor; doch handelt es sich dabei nur um einen plazentaren Übergang spezifischer Antikörper, was auch darin zum Ausdruck kommt, daß die Anaphylaxie der Jungen immer gegen denselben Stoff gerichtet ist wie jene des Muttertieres.

Im Vereine mit den symptomatologischen Kriterien der „wahren Überempfindlichkeit“ (s. o.) ergeben die angeführten Merkmale eine ziemlich genaue Abgrenzung der Anaphylaxie von anderen Arten veränderter und speziell auch von gesteigerter Reaktivität. Diese Abgrenzung stützt sich auf die Tatsache, daß die Anaphylaxie eine Antigen-Antikörperreaktion ist, und auf die bedeutenden Arbeiten von W. H. Schultz, Dale, R. Weil, Coca, Fenyvessy und Freund, deren Ergebnisse ich in meinem letzten Referate (diese Ergebn., I. Bd., 1914) ausführlich dargestellt habe; sie ist in ihren Einzelheiten durch gewissenhaft geprüfte experimentelle Tatbestände fundiert und kann dem Bestreben, alle möglichen Vorgänge im Organismus kritiklos als anaphylaktische oder anaphylaktoide Phänomene anzusprechen, wirksam entgegenarbeiten. Leider besteht ja diese Tendenz trotz der erzielten Fortschritte noch immer.

Nur in zwei Punkten wäre vielleicht eine Ergänzung der Ausführungen von Coca angezeigt. Es ist strenge genommen nicht ganz richtig, daß die Anaphylaxie nur auf der Anwesenheit spezifischer Antikörper in oder an bestimmten Zellen beruhen kann, da man im Prinzip auch die Möglichkeit zulassen muß, daß das Antigen in diesen Geweben lokalisiert ist und daß dann die Zufuhr von korrespondierendem Antikörper anaphylaktische Symptome auslöst. In der Tat existieren derartige Versuchsanordnungen, die man als „umgekehrte Anaphylaxie“ bezeichnet hat (Doerr und Moldovan, Forssmann, Doerr und R. Pick); wenn auch über ihre Deutung noch Zweifel zulässig sind, so darf man vorläufig für die Anaphylaxie doch nur eine Antigen-Antikörperreaktion als notwendig ansehen, bei welcher eine der beiden Komponenten in oder an jenen Zellen sitzt, die auf den Reiz des Reaktionsablaufes mit den charakteristischen Symptomen der Anaphylaxie zu antworten befähigt sind. Weiters hätte angeführt werden sollen, daß freier, von außen zugeführter und zunächst im Blutplasma zirkulierender Antikörper bei einzelnen Tierespezies rasch zellständig wird; darauf beruht doch die passive Anaphylaxie und erst durch diese Feststellung erwirbt die zelluläre Theorie der Anaphylaxie den Charakter eines geschlossenen Ganzen.

Die Idiosynkrasie definiert Coca als einen ererbten Zustand, welcher bloß beim Menschen auftritt, durch seine eigenartige Symptomatologie die drei Postulate einer „wahren Überempfindlichkeit“ erfüllt und in keiner Weise von den bekannten Antikörpern der Immunitätslehre abhängt. Eine Beseitigung der Idiosynkrasien durch fraktionierte Zufuhr des auslösenden Stoffes im Sinne der bei der Anaphylaxie möglichen Desensibilisierung läßt sich nach Cocas Ansicht nicht erreichen. Es komme zwar öfters vor, daß die Empfindlichkeit gegen die Berührung mit der betreffenden Substanz temporär vermindert ist; aber auch in solchen Fällen von „klinischer Unempfindlichkeit“ sei die Hypersensibilität nur maskiert und könne durch intrakutane oder subkutane Applikation des wirksamen Agens doch noch nachgewiesen werden, wie das Cooke bei einzelnen Idiosynkratikern zu zeigen vermochte.

Wenn wir vorerst die Symptomatologie heranziehen, so ist es richtig und wurde schon vor Coca von vielen Seiten gewürdigt, daß sich die Idiosynkrasien gegen die verschiedensten Stoffe in annähernd gleicher Art manifestieren¹⁾,

¹⁾ Coca schreibt: „The symptoms are the same for a great variety of different substances.“ Wie das zu verstehen ist, wird nicht genauer angegeben. Möglicherweise sollte eben nur die Unabhängigkeit vom auslösenden Stoff markiert werden; denn es wäre ein Irrtum anzunehmen, daß man nur ein idiosynkratisches Krankheitsbild kennt. Das ist nicht der Fall; Schloss unterscheidet 9 Typen der Eiweißidiosynkrasie beim Kinde (s. S. 101). Ebenso wenig gibt es natürlich bei jeder Tierespezies nur einen anaphylaktischen Symptomenkomplex; nach der Menge, der Art der Einverleibung etc. kann man verschiedene Erscheinungen hervorrufen (lokale Quaddelbildung, Hautnekrose, akuten Schock mit Lungenblähung, protrahierten Schock, oder bei der umgekehrten Anaphylaxie die sonderbaren, von Forssmann beschriebenen Gleichgewichtsstörungen. Wohl aber trifft es zu, daß die klinische Variabilität der Anaphylaxie ebenso wie jene der Idiosynkrasie nicht von den Eigenschaften der auslösenden Substanzen bedingt ist. Ein Stoff kann verschiedene klinische Formen erzeugen und eine Reaktionstypen kann wieder umgekehrt durch die mannigfaltigsten Substanzen ausgelöst werden (Schloss, Cooke, White, Blackfan).

womit bereits implizite ausgesprochen ist, daß die Wirkung einer bestimmten Substanz auf den Idiosynkratiker wesentlich von ihrer Wirkung auf den normalen Menschen abweicht, nicht nur quantitativ (das ist ja bei jeder Art von Überempfindlichkeit selbstverständlich), sondern qualitativ. Schon Jadassohn hat verlangt, daß man die Begriffe „Überempfindlichkeit“, d. h. bloß quantitativ gesteigerte Reaktionsfähigkeit und „Idiosynkrasie“ oder qualitativ geänderte, auf bestimmte Stoffe spezifisch eingestellte Reaktionsfähigkeit auseinander halten solle und B. Bloch hat sich dieser Auffassung angeschlossen. Wir konstatieren somit de facto bei den Idiosynkrasien die gleiche Abhängigkeit der Reaktion vom reagierenden Organismus und die gleiche Unabhängigkeit von den besonderen Eigenschaften des die Reaktion auslösenden Stoffes wie bei der Anaphylaxie. Es ist daher auch a priori wahrscheinlich, daß sowohl anaphylaktische wie idiosynkratische Reaktionen bei verschiedenen Tierspezies ein verschiedenes Gepräge aufweisen werden, selbst wenn sie durch den gleichen Stoff hervorgerufen sind. Für die Anaphylaxie läßt sich das beweisen; die Differenzen zwischen dem anaphylaktischen Schock des Hundes, des Kaninchens, des Meerschweinchens, des Pferdes, des Huhnes, der Ziege sind nicht unbedeutend, besonders wenn man sich nicht auf eine oberflächliche Beobachtung beschränkt, sondern die Erscheinungen experimentell analysiert und ihren Mechanismus bloßzulegen sucht. Es wird sich die Gelegenheit bieten, auf diese Angelegenheit noch näher einzugehen. Die schroffe Formulierung aber, wie sie Coca dem ersten seiner Postulate der „wahren Überempfindlichkeit“ gegeben hat, trifft schon für die Anaphylaxie keineswegs zu. Neben manchen Unterschieden, welche durch die voneinander stark abweichenden Organisationen der aufgezählten Warmblüterarten bedingt sind, weist das bei ihnen auftretende anaphylaktische Syndrom doch auch viele ähnliche oder gar gleiche Eigenschaften auf. Noch weniger kann man Coca zustimmen, wenn er behauptet, die Symptome der Idiosynkrasien des Menschen seien von jenen der „wahren“ Überempfindlichkeit anderer Tierspezies im allgemeinen verschieden, und als spezielle Attribute der Idiosynkrasie den Schnupfen, die gastro-intestinalen Störungen und die Exantheme anführt. Erstens lassen sich die Idiosynkrasien des Menschen nur mit den anaphylaktischen Reaktionen der Tiere vergleichen, da uns idiosynkratische Zustände bei Tieren unbekannt sind; dann aber zeigt selbst diese Parallele zwischen zwei heterologen Erscheinungsreihen eine ganz überraschende Fülle identischer Züge. Diese Identitäten spornten ja stets aufs neue dazu an, nach Relationen im Mechanismus von Anaphylaxie und Idiosynkrasie zu forschen; sie standen auch beim Schema Cocas zu Pate. Tränen der Augen, lebhaft wässrige Sekretion der Nasenschleimhaut und gastro-intestinale Symptome beobachtet man weiters auch beim protrahierten anaphylaktischen Schock zahlreicher Tiere; Dyspnoe und Aussetzen der Atmung dominieren nicht nur bei schweren idiosynkratischen Reaktionen des Menschen, sondern sind vom anaphylaktischen Schock des Meerschweinchens, des Hundes, der Ziege, des Pferdes und des Huhnes her wohlbekannt. Es bleiben sonach als Eigentümlichkeiten der Idiosynkrasie des Menschen nur die Hauteruptionen übrig, welche allerdings bei Tieren noch nicht wahrgenommen wurden; das ist aber nur auf die besondere Beschaffenheit des Hautorgans beim Menschen zurückzuführen, nicht aber so zu deuten, daß die Haut der Tiere an den Über-

empfindlichkeitsreaktionen ihres Organismus unbeteiligt ist. Das Meerschweinchen wird bei protrahierter Anaphylaxie von Hautjucken geplagt, welches namentlich an der Schnauze, den Ohren und den Pfoten sehr intensiv sein muß, da sich die Tiere an diesen Körperstellen unausgesetzt kratzen und durch den Juckreiz ganz unruhig werden. Daß es zu keiner Urtikaria kommt, hat sekundäre Bedeutung, um so mehr als sich Menschen- und Tierhaut in dieser Hinsicht nicht nur bei der Überempfindlichkeit different verhalten, sondern auch bei der Einwirkung anderer Noxen; man denke nur an das Fleckfieber des Menschen und der experimentell infizierbaren Laboratoriumstiere.

Zieht man aus genügend vielen Beobachtungen von schweren und leichten Überempfindlichkeitsreaktionen bei Menschen und bei Tieren das Resumé, so wird man zu einem Schluß kommen, welcher Cocas erste Forderung erheblich abschwächt. Man wird zur Auffassung gelangen, daß die charakteristischen Symptome der Anaphylaxie bei verschiedenen Tierarten untereinander wie auch mit der Idiosynkrasie des Menschen weitgehende qualitative und zeitliche Ähnlichkeiten aufweisen und daß die Differenzen nicht derartig in den Vordergrund geschoben werden dürfen, wie das Coca tut. Diese Differenzen sind eben nur notwendige Folgen der besonderen Organisation jeder Tierart und beeinflussen das Bild der Überempfindlichkeitsreaktionen nicht stärker als die physiologische Aktion der Gifte; der morphiumvergiftete Hund zeigt andere Erscheinungen wie die mit dem gleichen Alkaloid behandelte Katze oder wie das mit Morphinum narkotisierte Kaninchen. Bei einer Parallele zwischen Idiosynkrasie und Anaphylaxie hat man ferner zu bedenken, daß die anaphylaktischen Symptome bei derselben Spezies variabel sind je nach der Zellart, an welcher die Antigen-Antikörperreaktion zustande kommt, ein Faktor, der seinerseits von der Einverleibungsart des reinjizierten Antigens abhängt. Die intrakutane Injektion erzeugt die Quaddel, die subkutane ein Ödem, die intraperitoneale Temperatursturz und Somnolenz, die Instillation in den Konjunktivalsack Miosis, Tränenfluß, Ödem und Hämorrhagien der Konjunktiva (Kodama). Da die Einverleibungsart der auslösenden Substanz bei den Idiosynkrasien ebenfalls recht verschieden ist (Berührung der Haut, der Konjunktival- oder Nasenschleimhaut, Inhalation, Ingestion, Injektion), muß man darauf Rücksicht nehmen und darf nicht einfach eine alimentäre Idiosynkrasie mit dem akuten Schock des intravenös injizierten Meerschweinchens vergleichen. Einen analogen Einfluß wie die spezielle Art der Zufuhr des auslösenden Stoffes muß natürlich, das folgt unmittelbar aus der zellulären Theorie, die besondere Lokalisation des Antikörpers haben. Haftet er bei verschiedenen Individuen einer Spezies an verschiedenen Zellterritorien, dann werden die Symptome trotz gleicher Artzugehörigkeit differieren; und ist er bei verschiedenen Spezies an Zellen von gleicher physiologischer Dignität gebunden, dann werden eben auch die Überempfindlichkeitsreaktionen gleich sein. Der erste Fall könnte für die Idiosynkrasie, der zweite für die Tuberkulinüberempfindlichkeit Bedeutung gewinnen.

Auf Grund dieser Überlegungen glaube ich sagen zu dürfen: Genügt eine Form der Hypersensibilität der ersten oder der zweiten Forderung Cocas nicht in jedem Belange, so ist das kein zureichender Grund, ihre Zugehörigkeit zu der Gruppe, in welche man die Anaphylaxie einordnet, abzulehnen; denn diese Forderungen ergeben sich nicht

zwangsläufig aus der Definition der Anaphylaxie als einer zellständigen Antigen-Antikörperreaktion.

In der Definition der Idiosynkrasie figuriert ferner die Unabhängigkeit dieser Reaktivität von echten Antikörpern. Coca verwendet also u. a. auch jenen Einteilungsgrund, den er im Schema von Doerr beanstandet; er unterscheidet gleichfalls eine auf Antigen-Antikörperreaktionen beruhende Hypersensibilität, die Anaphylaxie, und eine zweite Kategorie, bei welcher dieser Mechanismus nicht im Spiele ist, die Idiosynkrasien (oder — wie er sie nennt — die Allergien). Jedoch faßt Coca die Sachlage insofern anders auf, als er den Umstand, ob der die idiosynkratischen Erscheinungen auslösende Stoff ein Antigen ist oder nicht, für irrelevant erklärt. Doerr teilte die Idiosynkrasien in zwei Unterabteilungen: die Eiweißidiosynkrasien, d. h. die Idiosynkrasien gegen Eiweißantigene und die Idiosynkrasien gegen Stoffe, welche kein Eiweißantigen enthalten. Die erste Gruppe hielt er für anaphylaktische Prozesse und nahm bei ihnen demzufolge eine vorausgehende perkutane, pulmonale oder enterale Sensibilisierung an, während er der zweiten eine andere, konstitutionelle, ihrem Wesen nach unbekannte Ursache zuschrieb. Coca anerkennt nur die reale Existenz der letztgenannten Kategorie. Auch Antigene können nach seiner Ansicht idiosynkratische, von den anaphylaktischen total verschiedene, von Antikörpern unabhängige Reaktionen auslösen, deren wahrer Charakter daran zu erkennen sei, daß sie ohne Sensibilisierung, beim nachweislich ersten Kontakt des Individuums mit dem betreffenden Stoff, somit offensichtlich auf hereditärer Basis zustandekommen. Damit wird der Umstand, ob die Hypersensibilität eine erworbene Eigenschaft oder eine Erb-anlage ist, ins Zentrum der ganzen Betrachtung gerückt; von ihm scheinen auch alle anderen differentiellen Kriterien zu dependieren, so daß man die Antithese von Anaphylaxie und Idiosynkrasie im Sinne Cocas am besten markiert, wenn man erstere als die vom Phänotypus akquirierte, letztere als genotypische Hypersensibilität bezeichnet. Seiner Auffassung konform stellt Coca nicht nur alle Idiosynkrasien gegen chemisch definierte Stoffe (Arzneien), gegen Nahrungsmittel, gegen chemisch unbekannte Nichtantigene auf eine Linie, sondern auch alle Idiosynkrasien gegen tierische und pflanzliche art-spezifische Eiweißantigene und schlägt dazu noch das Heufieber und die Serum-krankheit; auch das Heufieber kann beim **ersten** Kontakt mit einer bestimmten Pollenart **ohne jede Inkubation** auftreten und ebenso sind **inkubationslose** Fälle von Serumkrankheit bei **Erstinjizierten** berichtet worden, bei welchen eine Antikörperproduktion aus der Erklärung der Pathogenese nach Cocas Ansicht a limine ausscheidet.

Daß bei den **Idiosynkrasien gegen chemisch bekannte oder unbekannt Nichtantigene** keine Antikörper intervenieren, ist insofern keine Tautologie, als man sich mit Wolff-Eisner vorstellen könnte, daß die Hypersensibilität nicht gegen die auslösende Substanz, sondern gegen eine Verbindung derselben mit den körpereigenen Eiweißstoffen des Idiosynkratikers gerichtet ist. Aus den Arbeiten von Obermayer und E. P. Pick, H. Freund, Landsteiner und seinen Mitarbeitern geht mit Sicherheit hervor, daß solche Verbindungen auch in dem Organismus, von welchem die Eiweißkomponente herrührt, Antigen-funktionen entfalten, weil sie den Charakter des körpereigenen Proteins ab-gestreift und eine neue (konstitutive) Spezifität erworben haben. Wie ich schon

seinerzeit auseinandersetzte, ist diese Hypothese jedoch nur anwendbar, wenn man antigene Verbindungen des die idiosynkratische Reaktion auslösenden Stoffes mit Proteinen tatsächlich kennt; Coca fügt hinzu, daß man außerdem im anaphylaktischen Experiment beweisen müßte, daß diese Verbindungen die postulierte konstitutive Spezifität besitzen. Endlich liegt ein wunder Punkt der Wolff-Eisnerschen Konzeption in der stillschweigenden Voraussetzung, daß die Kuppelung des Nichtantigens mit dem Eiweiß des Idiosynkratikers im Organismus konstant und rasch erfolge, während solche Prozesse in vitro oft nur langsam und unter Zuhilfenahme von energischen Methoden zu bewerkstelligen sind. Selbst wenn aber — und das ist sehr bedeutsam — die Synthese von Eiweißantigen und chemisch definiertem Nichtantigen im Reagenzglas relativ leicht und rasch vor sich geht wie bei den Azoproteinen, kann man durch parenterale Zufuhr des nicht an Eiweiß gekuppelten Nichtantigens keine Antikörperbildung auslösen, soweit man bis jetzt darüber orientiert ist. Es ist daher nicht zu verwundern, daß fast alle Versuche, diese Form der Idiosynkrasien künstlich nach Art der aktiven oder passiven Präparierung gegen spezifische Anaphylaktogene zu erzeugen, fehlgeschlagen sind (Volk, Zieler, Bruck, Bloch, Klausner, Poehlmann, Milian, Heran und St. Girons); die vereinzelt positiven Resultate (Swift, Almagia, Curschmann) sind nicht absolut einwandfrei und können sich daher den negativen Ergebnissen gegenüber nicht behaupten.

So hat Swift in Anlehnung an Wolff-Eisner versucht, Meerschweinchen aktiv gegen Salvarsan zu präparieren, richtiger gegen ein hypothetisches Salvarsan-Eiweiß¹⁾, indem er das Salvarsan mit Meerschweinchenserum vermengte und das Gemisch zum Präparieren und zum Auslösen der Überempfindlichkeitsreaktion benützte. Die Zahl der positiven Resultate war gering; über die Beteiligung von Antikörpern läßt sich nichts aussagen. Ferner wollte H. Curschmann das Bronchialasthma der Felfärber, welches sich beim Arbeiten mit ursolfarbigem Pelzwerk entwickelt, als anaphylaktischen Prozeß d. h. als Antigen-Antikörperreaktion deuten. Die in der Industrie benützten Ursolfarbstoffe enthalten der Hauptsache nach Chinondiimin, eine in wässriger Lösung unbeständige, durch Einwirkung von H_2O_2 darstellbare Oxydationsstufe des p-Phenylendiamin. Eine frisch hergestellte Lösung von Chinondiimin (0,5 g Ursol D in 10 ccm Wasser bei 80° C gelöst, dazu 10 ccm 5% H_2O_2) wird in der Menge von 0,1–0,2 ccm intravenös oder subkutan injiziert von Meerschweinchen ohne nennenswerte Vergiftungserscheinungen vertragen. Zwei Tiere dagegen, die mit 0,45 ccm dieser Lösung subkutan vorbehandelt waren, reagierten nach 16–18 Tagen auf 0,1 ccm intravenös mit heftigem Schock und Temperatursenkung auf 34°. 5 andere Meerschweinchen erhielten je 2,4 ccm Serum von gegen Ursol idiosynkratischen Felfärbern; nach 1–3 Tagen mit 0,1 ccm Chinondiiminlösung intravenös geprüft, zeigten sie heftigen Schock, Temperatursturz und verendeten zum Teile nach 6 Stunden. Die Obduktion der verendeten Tiere ergab Lungenblähung. Mit Idiosynkratiker-Serum passiv sensibilisierte Meerschweinchen erwiesen sich auch gegen subkutane Einspritzung von Chinondiimin hypersensibel, allerdings in schwächerem Grade; dagegen reagierten sie auf 6 Minuten lange Inhalation von Chinondiiminstaub mit schwerstem Asthma und Schock, während Kontrollen außer konjunktivaler und nasaler Reizung keine

¹⁾ Zur Wirkung von Salvarsan auf Serum vgl. Fleig, Rubinstein, Pomaret, Danysz u. a. Nach Pomaret bildet sich ein Präzipitat, das als Adsorptionsverbindung (Protein-arseno-Phenol) aufzufassen wäre. Diese Fällungsreaktion ist es auch, auf welche die primären Schockzustände nach intravenöser Erstinjektion von Salvarsan zurückgeführt werden; die Fällung stört das Gleichgewicht der Blutkolloide und ruft dadurch so wie Erstinjektionen von Kieselsäure (Doerr und Moldovan), fein verteiltes $BaSO_4$ (Lumière und Couturier) eine anaphylaktoide (nach Widal hämoklastische oder kolloidoklastische) Krise hervor.

besonderen Symptome darboten. Zwei von den drei Asthmaticern gingen 4 resp. 5 Tage nach der Inhalation ein; der Obduktionsbefund bestand makroskopisch in Lungenblähung, mikroskopisch in Sprengung der Alveolarsepten, Erweiterung der Alveolen und Verengung bis Verschuß der Bronchiallumina. Curschmann meint, es sei durch diese Experimente¹⁾ erwiesen, daß man Meerschweinchen mit Chinondiimin aktiv anaphylaktisch machen kann; weiter daß Tiere, die man mit dem Serum von hypersensiblen Menschen vorbehandelt, auf die nachfolgende intravenöse Zufuhr von Chinondiimin mit einem typischen, passiv anaphylaktischen Schock antworten. Somit sei auch die anaphylaktische Natur des Ursolasthmas der Felfärber festgestellt und ebensowenig zu bezweifeln wie der anaphylaktische Mechanismus des Apothekerasthmas (Idiosynkrasie gegen Ipecacuanha) und des Asthmas der Pferdekechte. Diese Schlüsse sind jedoch diskutabel. Zunächst wurden in der Versuchsanordnung einige Fehlerquellen nicht berücksichtigt wie z. B. die Veränderlichkeit der Mischung von Ursol und H₂O₂, dann fehlen auch bei den passiven Übertragungen Kontrollen mit dem Serum von nichtüberempfindlichen Menschen; ferner wurde in keinem Falle der typische, innerhalb weniger Minuten erfolgende Schocktod erzielt. Abgesehen davon und unter Vorbehalt einer Bestätigung des Tatbestandes bei der Nachprüfung wäre aber zu fordern, daß die antigenen Fähigkeiten des Ursols durch immunisatorische Darstellung von (präzipitierenden oder passiv präparierenden) Antikörpern wirklich festgelegt werden; solange dies nicht geschieht, kann man nicht von Chinondiimin-Anaphylaxie sprechen.

Bei den **Idiosynkrasien gegen Eiweißantigene** sind dagegen wiederholt Antikörper im Serum der überempfindlichen Personen konstatiert worden; auch gelang einige Male die passive Übertragung der erhöhten Reaktivität auf Meerschweinchen, einmal sogar auf den Menschen. Zu den älteren Angaben dieser Art (Bruck, Kawasaki, Finizio) gesellten sich in der Berichtsperiode mehrfache analoge Mitteilungen.

Unter anderem hat de Besche 14 Asthmaticer beobachtet, bei welchen ein Anfall durch den Geruch oder die Berührung der Haut von Pferden ausgelöst werden konnte, 3 Personen, welche gegen das Eiweiß von Katzen, und je eine, welche gegen Hundeeiweiß bzw. Rindereweiß hypersensibel war. Das Serum dieser Individuen enthielt öfters spezifische Präzipitine gegen jenes Eiweiß, gegen welches die Idiosynkrasie richtete; doch war der Antikörperbefund nicht bei allen Personen und bei derselben Person nicht zu allen Zeiten positiv. Unmittelbar nach asthmatischen Anfällen fielen die Untersuchungen negativ aus; ebenso in einem Falle, wo nach einer Injektion von Pferdeserum eine heftige Attacke aufgetreten war, an die sich bezeichnenderweise nicht nur Antikörperfreiheit des Blutes, sondern auch ein 3 monatliches Intervall anschloß, während dessen der Patient auf Pferdegeruch nicht idiosynkratisch reagierte (Phase der Neutralisation des Antikörpers oder Desensibilisierung). Damit liefert de Besche eine plausible Erklärung für manche Mißerfolge, welche andere Autoren zu verzeichnen hatten, wenn sie den Antikörpernachweis im Blute der Eiweißidiosynkraticer zu erbringen oder die Hypersensibilität passiv zu übertragen versuchten; es liegt in der Natur der Sache, daß man die Idiosynkraticer oft gerade nur **nach** einem Anfall zu untersuchen Gelegenheit hat, also in dem Moment, wo das Ergebnis in der gedachten Richtung negativ sein muß. Als weiteren Faktor, der hier mitspielt, macht de Besche mit Recht geltend, daß die Antikörper bei der Eiweißidiosynkrasie geradeso wie bei der Anaphylaxie zellständig sein können und nur unter gewissen Bedingungen in größeren Mengen ins Blut abgestoßen werden; nur in letzterem Falle wird natürlich die passive Übertragung der Hypersensibilität möglich. — Durch das Serum von Personen, welche gegen Eierweiß oder Kuhmilch überempfindlich waren, konnten Schloss sowie Schlutz und Larson wiederholt Meerschweinchen passiv gegen die betreffenden Antigene präparieren oder — wie man hier wohl sagen kann — anaphylaktisch machen. — Eine sehr interessante Mitteilung verdanken wir C. Prausnitz und H. Küstner. Einer der beiden Autoren (K.) litt an einer äußerst hochgradigen Über-

¹⁾ Die von Curschmann angeführten Versuche sind offenbar dieselben, über welche Gerdon berichtet; doch lag mir Gerdons Arbeit nicht im Original, sondern nur in einem ziemlich ausführlichen Referat vor.

empfindlichkeit gegen das erhitzte Fleisch von Knochenfischen; die auslösende Substanz war auch in den meisten Organen und im Rogen der Knochenfische, in geringen Mengen im Muskel von Knorpelfischen, nicht aber im Blutserum der Knochenfische vorhanden und äußerte ihre Wirkung ebenso bei enteraler wie intrakutaner Zufuhr. Sie entstand erst beim Erhitzen auf die Gerinnungstemperatur des Eiweißes; auf rohes Fischfleisch reagierte K. nicht. Die Symptome stellten sich 30 Minuten nach dem Genusse gekochter oder gebratener Fluß- oder Seefische ein und bestanden in Hautjucken, Urtikaria mit großen, über den ganzen Körper ausgebreiteten Quaddeln, Konjunktivitis, Schwellung der Respirationsschleimhäute (Niesen, Husten, Aphonie, inspiratorische Dyspnoe), Speichelfluß und Erbrechen mit nachfolgender Oligurie und Verstopfung. Im Serum des Patienten waren Präzipitine oder komplementbindende Ambozeptoren nicht nachweisbar; auch gelang es nicht, Meerschweinchen mit dem Serum des Patienten (1–2 ccm intraperitoneal) gegen die 24 Stunden später ausgeführte intravenöse Injektion von 0,5 ccm eines gekochten und durch Papier filtrierten wässrigen Extraktes von Seefischfleisch passiv zu präparieren. Wohl aber glückte eine Übertragung auf normale Menschen, wenn man das Serum des fischempfindlichen Individuums in der Menge von 0,1–0,01 ccm zuerst intrakutan und einen Tag später die Fischfleischlösung in die nämliche Hautstelle nachinjizierte; es entstand dann eine deutliche Quaddel. Kontrollen mit Vorinjektion von normalem Menschenserum oder physiologischer NaCl-Lösung lieferten keine Quaddeln, auch war der Fischextrakt in der angewendeten Menge für normale Individuen harmlos. Wichtig erscheint die Tatsache, daß die Quaddelbildung auch dann ausblieb, wenn man bei normalen Personen Gemische des Fischextraktes mit dem Serum des Idiosynkratikers intrakutan einspritzte; die passive Übertragbarkeit war also an eine Bedingung gebunden, welche der Latenzzeit des passiv anaphylaktischen Versuches entsprach. G. Prausnitz und H. Küstner prüften auch andere Idiosynkrasien mit der gleichen Technik auf ihre passive Übertragbarkeit, speziell das Heufieber und die Hypersensibilität gegen Pferdeserum; doch schlugen die Versuchsreihen insgesamt fehl und nur bei einer Überempfindlichkeit gegen Pepton war noch eine leichte Andeutung einer Beeinflussung der Reaktion durch die vorherige lokale Zufuhr von idiosynkratischem Serum zu sehen. Prausnitz und Küstner sind geneigt, die Mißerfolge damit zu begründen, daß die serumspendenden Idiosynkratiker nur mäßig hypersensibel waren, während die Fischempfindlichkeit von Küstner ein Extrem repräsentierte. Es kämen jedoch auch die obigen Ausführungen von de Besche in Betracht; beim Heufieber noch der Umstand, daß die Substanz der Gramineenpollen wahrscheinlich gar nicht antigen wirkt (Cooke, Flood und Coca, G. H. Smith) und daß sich dementsprechend auch Cooke, Flood und Coca vergebens bemühten, im Serum von Heufieberpatienten Antikörper gegen Pollenextrakte aufzufinden. Übrigens muß es auch im Falle Küstner trotz der gelungenen passiven Sensibilisierung der Haut in Schwebelassen bleiben, ob Antikörperreaktionen die Quaddelbildung veranlassen. Die antigene bzw. anaphylaktogene Natur von gekochtem und nach dem Kochen filtriertem Fischfleischextrakt wäre am Meerschweinchen zu prüfen, ebenso die eigenartige Koktopspezifität ohne artspezifische Komponente, aber doch mit Beschränkung auf das gekochte Organeiweiß der Knochenfische. Es wäre ja immerhin möglich, daß es außer den Antikörpern noch andere Serumstoffe gibt, welche normalen Zellen eine geänderte Reaktivität verleihen.

Dürfen wir nun die Idiosynkrasien gegen Antigene auf Grund des in einigen Fällen erbrachten Nachweises spezifischer Antikörper als Antigen-Antikörperreaktionen ansehen? Dürfen wir sie mit den anaphylaktischen Prozessen identifizieren? Coca glaubt diese Fragen verneinen zu können, weil Idiosynkrasien bloß beim Menschen beobachtet werden und weil der Mensch gar nicht sensibilisiert, nicht anaphylaktisch gemacht werden kann; auch Eiweißantigene wirken nach Coca auf den Menschen nicht als Anaphylaktogene. Nach dieser Auffassung würde also Anaphylaxie nur bei Tieren, Idiosynkrasie nur beim Menschen vorkommen.

Coca beruft sich auf die Tatsache, daß die Unmöglichkeit einer willkürlichen Sensibilisierung des Menschen durch parenterale Injektion von Eiweißantigen

nicht ohne alle Analogie dastehe; gerade die dem Menschen im System zunächst rangierenden Affen ¹⁾ können weder aktiv noch passiv anaphylaktisiert werden, wie das aus den Versuchen von Yamanouchi, Uhlenhuth und Haendel, aus nichtpublizierten Beobachtungen von Auer (zit. nach Coca) und aus einer neueren Mitteilung von Zinsser de facto hervorgeht. Zinsser injizierte einen *Macacus rhesus*, einen *M. cynomolgus* und zwei nicht näher benannte südamerikanische Affen mit Pferdeserum und stellte fest, daß der isolierte Uterus des einen Tieres in der Dale'schen Versuchsanordnung nicht die leiseste Andeutung von Überempfindlichkeit zeigte. Die anderen Affen reagierten auf die intravenöse Reinjektion von Pferdeserum nicht, wenigstens nicht mit Schocksymptomen, sondern höchstens mit leichten, an die Serumkrankheit des Menschen erinnernden Störungen.

Die Serumkrankheit läßt Coca als Beweis für die Möglichkeit der Erzeugung echt anaphylaktischer Zustände nicht gelten; gerade ihr überwiegend häufiges Auftreten nach Erstinjektionen spricht gegen ihre anaphylaktische Natur. Die Theorie, welche v. Pirquet und Schick aufgestellt haben und welche bis in die letzte Zeit Anhänger fand, besagt bekanntlich, daß die Serumkrankheit auf einer plötzlichen Vereinigung der im Körper zurückgebliebenen Antigenreste mit neu entstandenen Antikörpern (Präzipitinen) beruhe; sie stützt sich auf die Latenzperiode der Serumkrankheit, welche als Inkubationszeit der Antikörperproduktion betrachtet wird, und auf die Tatsache, daß Reinjizierte häufiger und nach kürzerer Inkubation reagieren als Erstinjizierte. Lougeope und Rackemann trugen dann den durch R. Weil und Dale errungenen Fortschritten Rechnung, indem sie den Antikörpern einen zellulären Sitz anwies und die Intensität der Symptome von dem gegenseitigen Mengenverhältnis von Antigen und Antikörper abhängig machten. Diese Lehre ist aber nach Coca nicht ausreichend fundiert.

Die Existenz einer Inkubationsperiode nach Erstinjektionen von Pferdeserum und ihre Verkürzung nach Reinjektionen ist — darin muß man Coca zustimmen — gewiß nicht eindeutig. Ich habe es schon vor 9 Jahren für auffällig erklärt, daß die Exantheme nach Erstinjektionen von Salvarsan oder Arsenophenylglyzin bisweilen ebenfalls erst nach 7—10 Tagen aufschließen und daß sich dieses Intervall nach wiederholten Einspritzungen erheblich verkürzt; ich verwies dabei auf die bereits damals vorliegenden Erfahrungen von Wechselmann, Schreiber, Moldovan, Cronquist, Alt u. a., die ja inzwischen durch andere Mitteilungen (Cooke, Milian) noch vermehrt wurden. Andererseits gibt es eben auch sofortige Reaktionen nach Erstinjektionen von Pferdeserum oder anderen artspezifischen Eiweißlösungen, darunter auch solche mit letalem Ausgang (Ustvedt, Boughton, P éhu und Durand).

Man kennt allerdings Fälle, in denen ein bestimmtes Individuum nicht auf die erste, sondern erst auf die zweite Einspritzung von Pferdeserum oder anderen Eiweißantigenen reagierte, so daß hier das aktiv anaphylaktische Experiment zumindest in seinen Prämissen kopiert ist (Lublinter, Schulmann, Sachs, Oppenheim, Randenborgh, Weismann). Aber es darf nicht übersehen werden, daß ganz analoge Erfahrungen auch bei Idiosynkrasien gegen nicht-

¹⁾ Gegen anaphylaktische Versuche fast refraktär sind ferner Ratten (Novy und de Kruij).

antigene ¹⁾ und sogar gegen einfach gebaute chemisch definierte Stoffe gesammelt wurden, indem die erste oder sogar auch die wiederholte Anwendung des Mittels reaktionslos verlief, während bei weiterem Gebrauche plötzlich der idiosynkratische Anfall auftrat. (Beispiele bei Doerr, Coca, Levin, Vallery-Radot, Widal und Vallery-Radot, Gutmann und Porak, Jolowicz, Malley und Richey, Mergelsberg, Curschmann.) Man darf daher die Beobachtungen, welche das Pferdeserum betreffen, nicht einfach so auslegen, daß die erste Injektion als sensibilisierendes **Antigen** gewirkt hat; es könnte sich ebensogut um eine von der Antigenfunktion unabhängige Sensibilisierung oder um eine Art „Weckung“ der konstitutionellen Anlage zur Idiosynkrasie oder einfach darum handeln, daß die schlummernde Disposition zur erhöhten Reaktivität rein zufällig in dem Intervall zwischen den beiden Seruminjektionen manifest wird. Denn die Vererbbarkeit der Idiosynkrasien besteht nicht darin, daß sie bereits beim Neugeborenen in vollausgeprägtem Zustande vorhanden sein müssen; vererbt wird hier wie anderwärts meist nur die Anlage, die sich dann in irgend einem beliebigen späteren Zeitpunkte, zuweilen sogar in recht vorgeschrittenen Jahren, zur Eigenschaft des Individuums umbildet (Cooke und van der Veer). Natürlich kann man von der Annahme, daß eine idiosynkratische Erbanlage „zufällig“ gerade im Zwischenraum zwischen zwei Einwirkungen eines Stoffes oder nach längerem Gebrauche einer Arznei in Erscheinung tritt, nur sparsame Anwendung machen; werden die Fälle so häufig, wie das de facto zutrifft, so muß man wohl eine Sensibilisierung zugeben, namentlich wenn sich die Reaktivität spezifisch gerade gegen jene Substanz kehrt, die in der Vorgeschichte der betreffenden Person eine dominierende Rolle spielt ²⁾. Sonst wäre wohl

¹⁾ Sensibilisierung von Menschen gegen Pepton will Roskam beobachtet haben (Quinckesches Ödem der Lippen und Bildung großer Quaddeln nach der 10. intravenösen Injektion [17 Tage nach der ersten Einspritzung]). Bei einer anderen, an chronischer Urtikaria leidenden Patientin wirkte schon die erste Peptoninjektion so, daß sie die Eruption einer allgemeinen Urtikaria zur Folge hatte. Roskam bringt diese Erfahrungen, die er selbst als exzeptionelle Fälle bezeichnet, mit der Angabe von Pagniez und Pasteur Vallery-Radot sowie von Joltrain in Zusammenhang, daß man alimentäre Idiosynkratiker durch orale Zufuhr von Pepton desensibilisieren kann. In der Regel lassen sich Menschen durch Pepton (Widal, Abrami und Jancovesco) ebensowenig wie durch Deuteroalbumosen (Holler) sensibilisieren und können, wenn sie gegen irgendein Nahrungsprotein hypersensibel sind, auch nicht durch Pepton unempfindlich gemacht werden.

²⁾ Einen merkwürdigen Fall, der irgendeine Art von Sensibilisierung wahrscheinlich macht, berichtet Markley. Eine 39jährige Frau litt an hartnäckigen erythematösen und papulösen Eruptionen auf der Brust und am Vorderarm. Als Ursache wurde eruiert, daß die Patientin in einem Käfig ein Meerschweinchen hielt, das ihr beim Reinigen des Käfigs oft über die befallenen Hautpartien lief. Nach Entfernung des Tieres wurde die Haut wieder normal. Die Prüfung ergab, daß die vorher erkrankten Hautpartien gegen zweistündiges Auflegen von Meerschweinchenhaaren überempfindlich waren und mit Schwellung und Rötung reagierten; das Erythem dehnte sich dann über die Brust und die untere Gesichtshälfte derselben Seite aus und blaßte erst in 3 Tagen wieder ab. Katzen-, Hunde- und Pferdehaare wirkten nicht. Besonders interessant war jedoch, daß sich andere Hautstellen der Patientin gegen das Auflegen von Meerschweinchenhaaren ebensowenig empfindlich erwiesen wie die Haut irgendeines normalen Menschen. Der konstitutionelle Faktor ist aber bei dieser Beobachtung gleichfalls unverkennbar. In den Laboratorien der ganzen Welt arbeiten ungezählte Menschen mit Meerschweinchen und „Sensibilisierungen“ wie die angeführte, die wohl sofort mitgeteilt worden wären, sind unbekannt geblieben.

die Entwicklung des Chinondiiminasthmas geraume Zeit nach dem Beginne der Manipulationen mit ursolgebeizten Fellen und die Frequenz des Leidens bei den Fellfärbern (v. Criegern, Curschmann, Gerdon) unverständlich. Nur braucht diese „Weckung“ der idiosynkratischen Erbanlage keine Antigenfunktion zu sein, sie muß nicht mit der Produktion von Antikörpern zusammenhängen. Die Analogie zwischen den Serumreinjektionen beim Menschen und beim aktiv anaphylaktischen Tiere ist übrigens keine durchgängige; die Art der Reaktion auf beide Eingriffe differiert. Das aktiv sensibilisierte Tier zeigt nach der Reinjektion des Antigens ausnahmslos sofort die Schocksymptome, die entweder schnell zum Exitus führen oder rasch in Heilung übergehen; der Mensch antwortet auf die erneute parenterale Zufuhr des artfremden Eiweißes in der Majorität der Fälle abermals mit der Serumkrankheit, die erst nach mehrtägiger Inkubation einsetzt und unter Umständen recht chronisch ablaufen kann (Flandin). Von 80 Menschen, welche Ustvedt zum zweiten Male mit Pferdeserum injizierte (intramuskulär!), reagierten 62 mit Serumkrankheit, wobei die Latenzzeit meist 6—7, jedoch auch mehr (bis zu 13) Tage betrug. Ustvedt trennt daher gleich Coca die Serumkrankheit von der Anaphylaxie ab, hält aber im Gegensatz zu Coca doch auch die echte Anaphylaxie beim Menschen für möglich; er schränkt aber ihr Vorkommen auf jene seltenen Vorkommnisse ein, wo im unmittelbaren Anschluß an eine Reinjektion typische Schockerscheinungen auftreten und wo der Schock von einer vollkommenen Unempfindlichkeit gegen Serum (Desensibilisierung) gefolgt ist. Aber es hat den Anschein, als ob eines dieser Kriterien, der Schock, nicht verlässlich wäre; denn P éhu und P. Durand sahen sofortigen Schock, Urticaria und Exitus in 24 Stunden bei einer Person, welche Pferdeserum und 32 Tage später Hammelserum subkutan erhalten hatte, wo somit von spezifischen Antikörpern, daher auch von Anaphylaxie nicht gut die Rede sein kann. Noch weniger erscheint das natürlich bei den 2 Fällen von Ochsenius zulässig, welcher verschiedene Tiersera zur wiederholten Diphtherieseruminjektion benützte und nach der zweiten Injektion eines heterologen Serums Exantheme mit „abgekürzter Inkubation“ (nach 4 resp. 6 Tagen) beobachtete. Ein „Übergreifen“ von Antikörpern auf andere Eiweißarten liegt zwar durchaus im Bereiche der Kombination (Doerr und Russ, Friedberger und Jarr é); wäre aber diese Erklärung die richtige, dann müßten die Schockreaktionen nach der Reinjektion homologer Eiweißantigene weit intensiver und häufiger sein, als das aus der vorliegenden Kasuistik hervorgeht. Man gewinnt eher den Eindruck, daß der Schock beim homolog aktiv präparierten Menschen nicht leicht auszulösen ist. Böttner konnte mit Kollargol-Heyden beim Meer-schweinchen aktive und passive Anaphylaxie erzeugen, die auf den dem Präparat als Schutzkolloid zugesetzten Eiweißkörper zurückzuführen war; beim Menschen wurden dagegen trotz außerordentlich umfangreicher therapeutischer Verwendung von Kollargol-Heyden und selbst nach intravenösen Kollargolinjektionen, die im entsprechenden Zeitabstand von der sensibilisierenden Einspritzung ausgeführt wurden, bis auf einen von Böttner beobachteten fraglichen Fall nie anaphylaktische Schockzustände beobachtet. Böttner meint, daß eine gewisse Disposition beim Menschen vorhanden sein müsse (Basedow, labiles Nervensystem, Störungen der inneren Sekretion), um das Zustandekommen anaphylaktischer Erscheinungen zu ermöglichen.

Die Aussage über die anaphylaktische Natur der Serumkrankheit wird ferner darauf basiert, daß im Blute von Menschen, die an Serumkrankheit leiden, Präzipitine auftreten und daß man mit dem Serum solcher Personen die Hypersensibilität gegen Pferdeeiweiß passiv auf normale Warmblüter übertragen kann (Hamburger und Moro, Marfan und le Play, Achard und Flandin, Grysez und Bernard, R. Weil, Mackenzie, C. W. Wells, Longcope und Rackemann). Coca führt aber auch gegen diese Argumente Bedenken ins Treffen. Er betont, daß zwischen dem Auftreten der Präzipitine im Blute und dem Einsetzen der Serumkrankheit keine bestimmte zeitliche Relation konstatiert werden konnte und daß es sowohl Serumkrankheit ohne Präzipitine als auch Präzipitinproduktion ohne Serumkrankheit (Francioni, C. W. Wells) gibt. Vor allem aber sei es nicht zulässig, aus den angeführten Beobachtungen auf die Sensibilisierbarkeit des Menschen durch Eiweißantigene zu schließen. Denn man vermag auch bei Affen Präzipitinbildung hervorzurufen und kann mit dem Serum solcher Affen Meerschweinchen passiv präparieren; aber die Affen selbst werden eben nicht anaphylaktisch, weder aktiv noch passiv. Das passiv anaphylaktische Experiment beweist die Anaphylaktisierbarkeit einer Spezies nur dann, wenn ein Exemplar dieser Spezies durch irgendein Immuneserum spezifisch überempfindlich gemacht werden kann, nicht aber, wenn man das Immuneserum von der zu untersuchenden Spezies gewinnt und damit ein beliebiges anderes Tier sensibilisiert. Eine Beobachtung, welche diesem Gesichtspunkte gerecht wird, wurde aber nur von Ramirez publiziert.

Ein Mann war überempfindlich gegen Pferdeschuppen; 600 ccm seines Blutes wurden auf ein anämisches Individuum transfundiert, das vorher keine Anzeichen von Idiosynkrasie geboten hatte, und als nun dieses zwei Wochen nach der Transfusion einen mit Pferden bespannten Wagen kutscherte, bekam es plötzlich einen klassischen Asthmaanfall. Eine Kutanprobe mit Pferdeschuppen (1:20 000) gab ein positives Resultat; vor der Bluttransfusion war keine derartige Untersuchung auf Hypersensibilität der Haut angestellt worden.

Coca erklärt, daß mehrere derartige Erfahrungen über homologe passive Anaphylaxie des Menschen ihn nötigen würden, seine Auffassung über die das Wesen der Idiosynkrasie und über die dazu zählenden Phänomene einer Revision zu unterziehen. Der Fall von Ramirez allein genüge nicht, um so weniger als Ramirez angibt, daß eine zweite Transfusion mit dem Blute desselben hypersensiblen Spenders (800 ccm) einen anderen normalen Empfänger nicht gegen Pferdeeiweiß zu sensibilisieren vermochte; es könnte daher die Sache beim ersten Empfänger so liegen, daß eine angeborene, aber bis dahin latente Idiosynkrasie gegen Pferdeeiweiß zufälligerweise gerade nach der Transfusion manifest wurde (s. u.). Wie mir Coca brieflich mitteilte, wird er in der Lage sein, durch direkte Experimente am Menschen zu entscheiden, ob der Mensch aktiv und passiv sensibilisiert werden kann oder nicht. Nun ist neuerdings der Fall von C. Prausnitz und Küstner hinzugekommen, der gleichfalls eine homologe passive Übertragung auf den Menschen repräsentiert. Doch bereitet hier die Deutung mehrfache Schwierigkeiten, die zum Teile schon erwähnt wurden, zum Teile darin liegen, daß das Serum des Idiosynkratikers keine *in vitro* nachweisbaren Antikörper enthielt und daß sogar die passiv heterologe Übertragung der exzessiven Hypersensibilität auf das Meerschweinchen mißlang.

Anaphylaxie und Idiosynkrasie sollen sich ferner dadurch unterscheiden, daß die erstere durch Desensibilisierung aufgehoben werden kann, die letztere nicht. Wäre die Behauptung richtig, so hätte man ein einfaches Mittel, um idiosynkratische Phänomene zu agnosieren; in der Tat wird von vielen Seiten angegeben, daß sich das Heufieber und die Serumkrankheit schon auf diesem Wege als Idiosynkrasien erkennen lassen. Es scheinen aber bei der Beurteilung der hier maßgebenden Momente wichtige Faktoren vernachlässigt worden zu sein und zwar in doppelter Beziehung. Einmal bedürfen die Vorstellungen über die Desensibilisierung des anaphylaktischen Organismus, die sämtlich aus Meerschweinchenversuchen abgeleitet sind, einer entsprechenden Abänderung, sobald sie auf andere Tierspezies übertragen werden sollen. Das Meerschweinchen hat ein geringes Körpergewicht und man benötigt daher nur geringe Antigenquantitäten, um die gesamten Antikörper seiner Zellen und seines Blutes zu neutralisieren. Immerhin fanden Otto und Hoefler, daß 0,5—1,0 ccm Serum¹⁾, bei besonders hochanaphylaktischen Tieren 2,0 ccm subkutan erforderlich sind, bei intravenöser Injektion 0,1—0,2 ccm, um einen genügenden Schutz gegen die erneute intravenöse Injektion mit der doppelten letalen Serumdosis zu erzielen; dabei waren 2,0 ccm subkutan und namentlich 0,1—0,2 ccm intravenös schon nicht mehr harmlos, sondern riefen heftige Reaktionen oder Schocktod (bei intravenöser Desensibilisierung) hervor. Außerdem mußte nach der subkutanen Desensibilisierung eine gewisse Zeit verstreichen, was ja bei der langsamen Resorption der Serumkolloide zu erwarten ist; vor Ablauf von 3—4 Stunden konnte man nicht auf eine Schutzwirkung rechnen und die volle Unempfindlichkeit wurde überhaupt erst nach 24 Stunden erreicht. Damit hat Otto, dem die Lehre von der Anaphylaxie so viele und fundamentale Entdeckungen verdankt, neuerdings über sehr wichtige Verhältnisse, die uns in der Folge noch beschäftigen werden, Licht verbreitet. Es kommt also alles darauf an, wie sich die quantitativen, zeitlichen und resorptiven Modalitäten bei der Desensibilisierungsprozedur gestalten und es ist, wie schon von anderer Seite (Doerr, R. Weil) festgestellt wurde, sehr gut möglich, daß ein Meerschweinchen bei dem Versuch der Desensibilisierung einen ebenso intensiven Schock erleidet wie bei der nachfolgenden Prüfung auf die Wirksamkeit dieses Eingriffes. Nur in einem Belange könnten Otto und Hoefler einer Täuschung zum Opfer gefallen sein, wenn sie nämlich auf Grund ihrer Versuche vorschlugen, auch beim Menschen zur Erzielung einer Schutzwirkung (Desensibilisierung) 0,5—1,0 ccm Serum subkutan zu injizieren. In diesem Vorschlage steckt die Annahme, daß das desensibilisierende Antigenquantum von der Masse der zu desensibilisierenden Zellen unabhängig ist, daß also ein Wert für Tiere von beliebiger Größe namhaft gemacht werden kann. Das ist nicht wahrscheinlich; ich verfüge über einige Erfahrungen, welche die Anaphylaxie von Ziegen betreffen und das Gegenteil beweisen.

So hatte ich einer großen Ziege am 22., 26. und 30. Oktober 1920 je 20, 10 und 10 ccm Kaninchenserum intravenös injiziert, ohne daß sich irgendwelche Symptome eingestellt

¹⁾ Die Angabe von Coca, daß die subkutane Injektion von 0,025 ccm ausreicht, um aktiv sensibilisierte Meerschweinchen komplett zu desensibilisieren, steht mit den Daten von Otto und Hoefler im Widerspruch, der seine Erklärung in dem ungleichen Grade der anaphylaktischen Überempfindlichkeit findet, in welchem sich die Tiere zur Zeit der Desensibilisierung gerade befanden.

hätten. Ein Aderlaß am 10. Nov. ergab, daß das Blut keine Präzipitine für Kaninchen-eiweiß enthielt. Am 17. Nov. bekam das Tier zwanzig Kubikzentimeter subkutan um 11 Uhr Vormittag, ohne zu reagieren. Um 3 Uhr Nachmittag wurden 15 ccm intravenös gegeben, worauf heftigste Dyspnoe auftrat; die Ziege fiel zu Boden, lag mit ausgestreckten Beinen auf der Seite, ohne sich zu bewegen; nach 10 Minuten plötzliches Erwachen, Aufstehen, sofortige Aufnahme von Nahrung. Um 5 Uhr neuerliche Injektion von 15 ccm intravenös, diesmal ohne Reaktionsfolgen.

20 ccm Serum, subkutan injiziert, waren somit nicht imstande, die Ziege innerhalb von 4 Stunden zu desensibilisieren, obwohl ja hier die Verhältnisse insoferne scheinbar günstig lagen, als nur zellulärer, nicht aber zirkulierender Antikörper abgesättigt werden mußte (vgl. Coca); erst auf 15 ccm intravenös blaßte die Hypersensibilität ab, doch wurde die völlige Neutralisation der zellständigen Antikörper mit einem schweren Schock erkaufte. Der Gegensatz zum Meerschweinchen ist wohl nicht zu verkennen; er ist aber nicht nur auf die bereits erörterten Faktoren zu beziehen, sondern auch auf den Umstand, daß das neutralisierende Antigen nur dann klinische Unempfindlichkeit setzt, wenn es in ganz bestimmten Zellterritorien mit dem Antikörper abreagieren kann. Die anaphylaktischen Schocksymptome sind bei jeder Tierspezies durch die Reizung und Reaktion besonderer Zellgruppen bedingt; antikörperhaltig werden aber infolge der Präparierung nicht nur diese, sondern auch andere, für die anaphylaktischen Allgemeinerscheinungen irrelevante Gewebe, wofür die „lokale Anaphylaxie“ von Arthus und die positive Intrakutanprobe (Blumenthal) Zeugnis ablegen. Bevor daher das subkutan injizierte Serum an die „Schockgewebe“, wie wir sie kurz nennen wollen, gelangt und ihren Antikörper unschädlich macht, wird ein großer Teil von anderen antikörperhaltigen Geweben beschlagnahmt und kommt für die Desensibilisierung der Schockorgane nicht mehr in Betracht. Je größer das Tier ist, desto bedeutender kann diese Quote sein. So versteht man auch, warum Otto und Höfer für die intravenöse Desensibilisierung der Meerschweinchen zehnmal weniger Serum brauchten als für die subkutane; beim Meerschweinchen ist das Schockorgan die Lunge und diese wird bei intravenöser Injektion (in die Vena jugularis!) vom desensibilisierenden Antigen direkt erreicht.

Will man somit ins klare kommen, ob der gegen Eiweißantigen hypersensible Mensch desensibilisiert werden kann oder nicht, so muß man diese Verhältnisse berücksichtigen und sich durch Versuche an großen Tieren (Ziegen, Pferden) Anhaltspunkte verschaffen. Statt dessen hat man zuerst kleine Serummengen subkutan und kurz darauf massive Dosen intravenös gegeben oder man ließ mehrere subkutane, meist sehr geringe Dosen in ganz kleinen Intervallen (30 Minuten!) aufeinanderfolgen oder man injizierte rasch und mit den Einzelgaben jäh ansteigend intravenös. Und das alles, ohne sich von dem Grade der Überempfindlichkeit, von dem doch die zur Desensibilisierung nötige Serummenge beim anaphylaktischen Tiere zweifellos abhängt (R. Weil), irgendwie Rechenschaft abzulegen.

Daß dieser Grad ein hoher sein kann, lehrt der Fall von Boughton. Ein auf Pferdegeruch mit Bronchialasthma reagierender Mann sollte durch Pferdeserum desensibilisiert werden; er starb aber im Schock als man ihm einen einzigen Tropfen Pferdeserum intravenös einspritzte (vgl. hierzu die Erörterungen über die Messung der Überempfindlichkeit).

Es ist also gar nicht zu wundern, daß man mit den Versuchen der Desensibilisierung von eiweißüberempfindlichen Menschen so viele Mißerfolge erlebt hat (Netter, Grysez und Dupuich, Mackenzie, Ustvedt, Friedländer und Runnels, Penna, Moreno, Currie u. a.); am allerwenigsten darf man aber den Schluß ableiten, daß der überempfindliche Mensch nicht desensibilisiert werden kann. Nach den durchaus nicht vereinzelt, sondern im Gegenteil ungewöhnlich zahlreichen und eben durch ihre Menge jeden Irrtum ausschließenden Beobachtungen kann man vielmehr mit größter Sicherheit behaupten, daß sich der gegen Eiweißantigene überempfindliche Mensch durch die Zufuhr des Stoffes, gegen den er Hyperreaktivität zeigt, unempfindlich machen oder richtiger ausgedrückt in ein Individuum von normalem Verhalten umwandeln läßt.

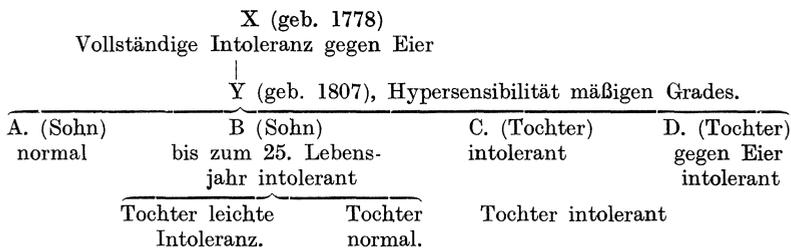
So sei auf den Fall von de Besche nochmals hingewiesen, der seine Empfindlichkeit gegen Pferdeausdünstung nach einer Pferdeseruminjektion für drei Monate verlor. Auch bei dem Patienten Küstner entwickelte sich, nachdem am linken Arm zahlreiche Fischextrakt-Injektionen ausgeführt worden waren, eine deutliche Verringerung der lokalen Hypersensibilität, die später, als die Versuche am rechten Arm angestellt wurden, auch hier konstatiert werden konnte; nach 8wöchiger Unterbrechung der Experimente war der ursprüngliche Grad der lokalen Reaktivität wieder hergestellt; ob ein Schutz gegen die Allgemeinerscheinungen nach Genuß von gekochten Fischen durch Injektionen von gekochtem Fisch-Fleischextrakt möglich wäre, wollen Prausnitz und Küstner noch erproben und stellen darüber weitere Berichte in Aussicht. Meines Erachtens werden subkutane Injektionen kaum zum Ziele führen; will man alimentäre Idiosynkrasien temporär beseitigen, so empfiehlt sich die Desensibilisierung durch orale Zufuhr des Antigens weit mehr. Schloss hat einen Fall beschrieben, welcher 1—3 Stunden nach Eiergenuß Urtikaria bekam; dann war er für 33—45 Tage unempfindlich, konnte während dieser Zeit Eiereiweiß ohne Schaden essen und hatte eine negative Kutanreaktion. Der Übergang zur erneuten Überempfindlichkeit war plötzlich; an einem Tage z. B. vertrug der Patient noch Eier ohne jede Störung des Befindens und gab eine negative Kutanprobe und 48 Stunden später hatte erneuter Eiergenuß bereits schwerste Urtikaria zur Folge und die Haut reagierte auf Intrakutaninjektion von Eiweiß entschieden positiv. Schloss behandelte im ganzen 8 derartige Fälle und vermochte zwei nach 1½—2jähriger Kur anscheinend völlig von der Hypersensibilität zu befreien und drei andere ließen sich temporär desensibilisieren, wenn man sie mit sehr großen Quantitäten Eiereiweiß fütterte. Weitere Beispiele dieser Art findet man bei Laroche, Richetfils und St. Girons, Besredka, Pagniez und Vallery-Radot, Joltrain, Lesné und Dreyfus, Blackfan, Walker zusammengestellt. Pagniez und Vallery-Radot verzichten auf eine Dauerheilung der alimentären Idiosynkrasien und empfehlen ihren Patienten bloß zur Vermeidung der Symptome vor jeder ausgiebigeren Aufnahme des schädlichen Nahrungsmittels eine minimale Quantität desselben zu verschlucken; sie teilen mehrere Beobachtungen mit, wo ohne diese desensibilisierende Mahlzeit der Anfall und die Urtikaria auftrat, während bei Einhaltung der Vorschrift die Erscheinungen ganz unterblieben oder doch wesentlich gemildert waren.

Daß die Phase der Desensibilisierung transitorisch ist und wieder in Hyper-sensibilität übergeht, beobachtet man bekanntlich auch bei der Anaphylaxie des Meerschweinchens und kann sich dieses Verhalten so zurechtlegen, daß eben nicht das ganze Antigen, sondern nur ein Teil bei der Antikörperneutralisation verbraucht wird, so daß ein Rest für die erneute Sensibilisierung sorgt. Vielleicht sind jedoch auch andere Erklärungen denkbar. Jedenfalls darf man aus der Desensibilisierung von gegen Eiweißantigene hypersensiblen Menschen und aus ihrem Rückfall in den früheren abnormen Zustand nicht folgern, daß die Desensibilisierung auf einer Antikörperneutralisation beruht. Denn ganz analoge Vorgänge zeigen sich auch bei den Idiosynkrasien des Menschen gegen

Nicht-Antigene. Die sog. „aktive Immunisierung“ der Heufieberpatienten durch Pollenextrakte (Noon, Freeman, Dunbar, Eskuchen, Scheppegrell, Praussnitz, Clowes, Koessler, Ulrich, Goodale, Oppenheimer und Gottlieb, Cooke, Cooke und van der Veer) ist nichts anderes als eine solche temporäre Desensibilisierung mit Rückkehr zur Überempfindlichkeit (Cooke und van der Veer); mit der anaphylaktischen Desensibilisierung ist sie nicht identisch (Bessau), da die Pollensubstanz nach den Untersuchungen von Cooke, Clowes, Cooke, Flood und Coca weder für Tiere noch für Menschen Antigenfunktionen besitzt. Es sind übrigens auch Desensibilisierungen bei Idiosynkrasien gegen chemisch definierte Stoffe mit relativ einfacher Konstitution gelungen, wie z. B. gegen Antipyrin (Gutmann und Porak), gegen Arsenikalien (Dalimier) oder gegen Chinin (Heran und St. Girons, Valery-Radot, O'Malley und de Wayne).

In einem Falle von O'Malley und de Wayne bekam der Patient schon nach 0,03 g Chinin Dyspnoe, Kopfschmerz, Pruritus und Exanthem; durch Vorausschickung von 0,005 g Chin. sulfuric. wurde es ermöglicht, kurz darauf 0,1 g zu reichen und unter Beibehaltung der Präventivgabe und sukzessiver Steigerung der zweiten Dosis wuchs die Toleranz innerhalb von 10 Tagen bis auf 2 g. Der Kranke reagierte kutan auf Chininsalze heftig; mit abnehmender Allgemeinempfindlichkeit erlosch die kutane Hypersensibilität.

Gestattet somit die Desensibilisierung nicht, eine scharfe Grenze zwischen Anaphylaxie und Idiosynkrasie zu etablieren, so liegen die Verhältnisse bei dem Kriterium der Vererbbarkeit etwas günstiger. Daß die Anaphylaxie nicht vererbbar ist, wurde bereits auseinandergesetzt. Hingegen spielt der konstitutionelle Faktor bei den Idiosynkrasien eine Hauptrolle, eine Erkenntnis, zu welcher die Ärzte schon vor langer Zeit gelangt sind. Speziell für das Heufieber stand die hereditäre Beeinflussung seit Dezennien fest. Zuerst dürfte Phoebus darauf aufmerksam gemacht haben; dann kamen Wyman, Beard, Mackenzie, Garel und zuletzt Cooke und van der Veer, Freemann u. a. auf das Thema zurück. Ebenso wurde die ererbte Anlage für Arzneiidiosynkrasien und alimentäre Idiosynkrasien bereits von Moro, Allard, Bruck, Wolff-Eisner u. a. angenommen und auch hier sammelten zahlreiche Beobachter eine ansehnliche Kasuistik. So berichtete z. B. Gelpke von einer Eiereiweißidiosynkrasie bei einer Mutter und ihrer kleinen Tochter. Laroche, Richet jun. und St. Girons teilten folgenden Stammbaum mit:



Die eingehendsten Studien verdanken wir aber Cooke und van der Veer. Sie suchten den Einfluß der Heredität zunächst auf statistischem Wege festzustellen. Von 504 Personen mit verschiedenen Idiosynkrasien ließ sich bei 48,4% irgendeine Hypersensibilität in der Antezedenz eruieren, während bei 76 Nicht-Idiosynkratikern nur 14,5% Vorfahren mit abnormer Reaktivität

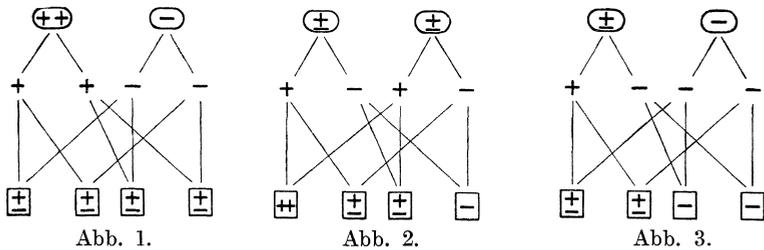
besaßen. Teilte man weiters die Idiosynkratiker in solche mit negativer Familiengeschichte, in Individuen mit bloß einseitiger (väterlicher oder mütterlicher) und mit doppelseitiger Belastung (vom Vater und von der Mutter her) ein, so stellte sich heraus, daß die Symptome in einem um so früheren Lebensalter auftreten, je stärker die hereditäre Belastung ist; bei der ersten Gruppe zeigt sich die Abnormität am häufigsten zwischen dem 20. und 25. Lebensjahre zum ersten Male, bei der zweiten zwischen dem 10.—15., bei der dritten bis zum 5. Jahre. Damit stehen wir auch vor dem ersten Gesetz: die Nachkommen sensibler Eltern werden meist nicht in bereits hypersensiblen Zustände geboren, sondern bringen in der Regel nur eine (zunächst latente) Anlage zur Welt, die sich erst in der Folge aus irgend einem, nicht näher bekannten Anlaß zum Merkmal des Individuums entwickelt. Vererbt wird auch nicht die spezifische, gegen eine bestimmte Substanz gerichtete Form der Idiosynkrasie, sondern vielmehr eine allgemeine Disposition zur Entstehung idiosynkratischer Reaktivitäten; geht die Idiosynkrasie z. B. von der Mutter auf das Kind über, so tritt bei diesem weit öfter eine andere Form von Hypersensibilität auf als diejenige, welche man bei der Mutter konstatiert hat. Die idiosynkratische Erbanlage vererbt sich ebensooft vom Vater als von der Mutter auf die Deszendenz; identische Formen der Idiosynkrasie sind bei Mutter und Kind nicht häufiger zu beobachten als bei Vater und Kind. Überall tritt also ein ausgeprägter Gegensatz der bloß plazentar übertragbaren Anaphylaxie zur echten Vererbung der idiosynkratischen Anlage zutage.

Die Vererbung vollzieht sich anscheinend nach den Mendelschen Gesetzen, wobei „idiosynkratisch“ als dominante, „nichtidiosynkratisch“ als rezessive Erbinheit zu betrachten ist. Nach der hier reproduzierten Skizze von Cooke und van der Veer ergeben sich drei verschiedene Kombinationen. Abb. 1 veranschaulicht den Fall, daß ein Elter homozygot idiosynkratisch veranlagt ist; dann müssen jedenfalls alle Kinder Idiosynkratiker werden, gleichgültig, ob der andere Elter in einer der beiden Richtungen homozygot oder heterozygot ist. In Abb. 2 sind beide Eltern heterozygot, das heißt sie bilden idiosynkratische (sensibilisierte) und nicht-idiosynkratische Gameten; hier werden theoretisch 75% der Nachkommen eine Idiosynkrasie aufweisen können¹⁾, und zwar 25% als reine (homozygote) Dominanten, 50% als heterozygote Dominanten; das letzte Viertel wird keine Idiosynkrasie darbieten, da es in bezug auf das rezessive Gen homozygot ist, d. h. nur das rezessive Merkmal besitzt. In Abb. 3 endlich ist ein Elter als heterozygoter Idiosynkratiker, der andere als (homozygoter) Nichtidiosynkratiker angenommen, was das Auftreten von Idiosynkrasien bei 50% der Nachkommen zur Folge haben müßte.

Für Abb. 1 konnten die Autoren keine sicheren Belege sammeln, d. h. es war ihnen nicht möglich, genügend kinderreiche Familien aufzufinden, in denen alle Kinder irgendeine Art von Idiosynkrasie besaßen. Dagegen ergab sich, daß bei Belastung vom Vater und von der Mutter aus (Abb. 2) 67,5% der Nachkommen, und bei einseitiger Vererbung (entsprechend Abb. 3) 60% hypersensibel waren, eine Übereinstimmung mit den Mendelschen Ziffern, die in Anbetracht der Schwierigkeiten solcher Nachforschungen als eine recht befriedigende bezeichnet werden darf und zumindest den dominanten Charakter

¹⁾ Vgl. den Stammbaum von Laroche.

des idiosynkratischen Gens als ziemlich gesichert erscheinen läßt. Die Schwierigkeiten liegen nicht nur in den anamnestischen Erhebungen, sondern auch darin, daß die Hypersensibilität vorhanden sein kann, ohne daß ihr Träger oder seine Umgebung davon etwas weiß. Solche Fälle können eintreten, wenn der Idiosynkratiker mit dem auslösenden Stoff nie in Berührung getreten ist, oder wenn nicht sein ganzer Organismus, sondern nur gewisse Zellgruppen hypersensibel sind, die aber unter normalen Verhältnissen nie mit der auslösenden Substanz in Kontakt geraten. Auch kann die Hypersensibilität einen sehr verschiedenen Grad haben und vermutlich alle Übergänge von der Norm bis zu dem Extrem von Broughton zeigen; leichtere Überempfindlichkeiten werden der Aufmerksamkeit entschlüpfen. Seit man diesen Dingen nachgegangen ist und sich nicht auf schwere, durch zufällige Kontakte provozierte Reaktionen



++ = reine (homozygote) Dominante; ± = unreine (heterozygote) Dominante;
 - = (homozygot) Rezessiv, d. h. nichtidiosynkratisch.

beschränkt, sondern die abnormen Reaktivitäten durch Kutanproben mit den verschiedensten Stoffen zu ermitteln trachtet, weiß man, daß etwa 10% aller Menschen gegen einen, viel öfter noch gegen 2, 3 oder mehrere Stoffe hypersensibel sind, so daß man bisweilen förmliche Hypersensibilitätsspektren erhält (Gerstenberger und Davis, Turnbull, Baker, Freemann, Schloss, Kolmer, Wodehouse und Olmsted, Van der Veer, Rackemann, Jacquelin und Richet fils, Walker, Fox und Fisher, Blackfan u. a.). Nun können auch derartige okkulte Idiosynkratiker die Erbanlage ihren Nachkommen übermitteln, bei denen sie dann durch Steigerung oder aus irgendeinem anderen Grunde manifest wird. So würde es sich erklären, daß die erbliche Belastung mit einer idiosynkratischen Disposition auch dann in Erscheinung tritt, wenn die Eltern scheinbar frei waren, wenn aber die Großeltern oder Onkel und Tanten der idiosynkratischen Individuen eine notorische Hypersensibilität gezeigt haben. Doch müßte man hier auch an die Möglichkeit der Verdeckung der dominanten idiosynkratischen Erbinheit durch irgendein anderes epistatisches dominantes Merkmal denken. Über die Art der Entstehung von Idiosynkrasien bei Individuen mit freier Aszendenz fallen Cooke und van der Veer kein bestimmtes Urteil; sie meinen nur, daß ein Teil solcher Fälle lediglich durch die Lückenhaftigkeit der Erhebungen über das Vorhandensein von Hypersensibilitäten bei den Vorfahren vorgetäuscht wird.

Daß die Idiosynkrasien meist erst einige, zuweilen sogar geraume Zeit nach der Geburt auftreten, während frühere Kontakte mit der gleichen Substanz reaktionslos verliefen, kann natürlich nicht sicher in dem Sinne ausgelegt werden, daß die betreffenden Individuen durch diese Kontakte sensibilisiert

wurden und daß die hereditäre Anlage eben nur in der Leichtigkeit, mit welcher solche Sensibilisierungen erfolgen, zum Ausdruck kommt. Cooke und van der Veer machten 19 Idiosynkratiker (meist Heufieberpatienten) und 16 normale Individuen, deren Vorfahren frei von Erscheinungen einer Hypersensibilität gewesen waren, ausfindig, die sämtlich einmal eine Injektion von antitoxischem Pferdeserum erhalten hatten; alle 35 wurden der Intradermoreaktion mit Pferdeserum unterzogen, doch waren die positiven Reaktionen bei beiden Versuchsgruppen ungefähr gleich häufig (4 resp. 7 Fälle) und nur sehr schwach ausgeprägt. Gegen beliebige Stoffe läßt sich also der Idiosynkratiker auf künstlichem Wege nicht leichter überempfindlich machen als der normale Mensch; wenn daher die Weckung, das Manifestwerden der Idiosynkrasie mit einer durch hereditäre Einflüsse begünstigten Sensibilisierung in Konnex steht, dann müßte diese Disposition zur Sensibilisierung spezifisch auf bestimmte Stoffe eingestellt sein. Dieser Ansicht neigen Cooke und van der Veer zu, indem sie meinen, daß bei der spontanen Entstehung und Aufrechterhaltung der Hypersensibilität noch ein anderer Faktor mitwirken muß als die bloße parenterale Zufuhr eines nativen körperfremden Proteins. Coca geht noch einen Schritt weiter und will eine „Erwerbung“ der Idiosynkrasien auch in diesem restringierten Sinne nicht zugeben; er leugnet die Sensibilisierung als der genotypischen Grundlage der Idiosynkrasien widersprechend überhaupt und ist überzeugt, daß das Lebensalter, in welchem die latente genotypische Anlage in den vollentwickelten Zustand d. h. in die de facto erhöhte Reaktivität der Gewebe umschlägt, durch das Erbgut des Individuums ebenfalls im voraus fixiert ist. Daß zuweilen intensive Reaktionen sofort nach der Berührung oder Einverleibung von Stoffen auftreten, welche auf den betreffenden Menschen während seiner früheren Existenz unmöglich eingewirkt haben können, plädiert für die strengere Auffassung von Coca. Vielleicht gehört hierher auch die merkwürdige Erfahrung von Penna, Cuenca und R. Kraus, daß Rinderserum nur sehr selten Serumkrankheit erzeugt, auch wenn die injizierten Quantitäten 30, 50 ja 100 ccm betragen; unter 400 mit Rinderserum injizierten Fällen registrieren diese Autoren nur 7mal eine Attacke der Serumkrankheit. Da aber Rinderserum ein vorzügliches anaphylaktisches Antigen (Doerr und Russ) und die Gelegenheit, durch Rindereiweiß enteral sensibilisiert zu werden, zweifellos ungleich häufiger gegeben ist als die der Präparierung durch spezifisches Pferdeeiweiß, so läge in dieser Beobachtung ein Argument, daß für die Serumkrankheit die konstitutionelle Veranlagung entscheidender ist als die Sensibilisierung bzw. die Antigenfunktion des injizierten Proteins und daß somit die Serumkrankheit de facto mehr den Idiosynkrasien nahe steht. Die Beobachtung von Penna, Cuenca und Kraus könnte jedoch auch auf der Erfahrung von Wells und Osborne beruhen, daß sich Meerschweinchen gegen die konstant in der Nahrung vorkommenden Proteine nicht parenteral sensibilisieren lassen. Es muß jedoch darauf aufmerksam gemacht werden, daß sich Netter und Cosmovici von der Harmlosigkeit des Rinderserums nicht zu überzeugen vermochten; nach ihren Erfahrungen, die allerdings ein weit kleineres Material (19 Personen) betreffen, bewirkt Rinderserum ebensooft wie Pferdeserum ausgesprochene oder sogar schwere Serumkrankheit. Vielleicht sind Verschiedenheiten der Ernährung in Frankreich (Netter) und Argentinien

(Kraus) für die Differenzen verantwortlich zu machen oder das verschiedene Alter der Injizierten (bei Netter Kinder, bei Kraus zum Teile Erwachsene); Lignières, auf dessen mündliche Angaben sich Netter und Cosmovici in dieser wichtigen Angelegenheit berufen, will übrigens auch für Argentinien die relative Unschädlichkeit des Rinderserums nicht anerkennen.

Durch die vorstehenden Ausführungen scheint die derzeitige Situation so weit charakterisiert, daß wir die Beantwortung der eingangs gestellten vier Fragen versuchen dürfen.

Die Cocaschen Definitionen der Anaphylaxie und Idiosynkrasie entsprechen, wenn wir an denselben einige Korrekturen hinsichtlich der Symptomatologie, der Desensibilisierbarkeit usw. anbringen, dem Bestand der Beobachtung und des Experimentes; insbesondere ist die Anaphylaxie als erworbene, nicht erbliche Antigen-Antikörperreaktion, die Idiosynkrasie als eine auf genotypischer Basis beruhende, daher vererbare Hyperreaktivität, welche auch gegen Nichtantigene gerichtet sein kann und bei der somit Antikörper nicht intervenieren müssen, gut gekennzeichnet. In dieser Antithese hat man jedoch nur die stärkere Betonung von Verhältnissen zu erblicken, welche schon von anderen Autoren gewürdigt und kritisch beleuchtet wurden (vgl. Doerr). Cocas Beitrag zur Vertiefung des Gegensatzes besteht darin, daß er die typische Anaphylaxie und die klassische, gegen einfache chemische Verbindungen gerichtete Idiosynkrasie nicht als Pole einer einzigen Erscheinungsreihe auffaßt, welche durch fließende Übergänge miteinander verbunden sind (z. B. durch konstitutionell bedingte, aber auf Antikörpern beruhende Idiosynkrasien gegen Eiweißantigene oder durch erworbene Hyperreaktivitäten gegen Nichtantigene), sondern daß er annimmt, daß sich die beiden Zustände gegenseitig ausschließen und zwar in doppelter Beziehung, nämlich durch ihren Mechanismus und durch ihr Vorkommen; letztere Supposition ist so zu verstehen, daß die Anaphylaxie angeblich nur bei Tieren, die Idiosynkrasie nur beim Menschen existiert. Der Mensch kann also nach Coca überhaupt nicht willkürlich sensibilisiert werden, und alle Formen von „wahrer Hypersensibilität“ des Menschen, auch wenn sie sich gegen Eiweißantigene kehren, wären nur genotypisch fundierte Idiosynkrasien, die Serumkrankheit sowohl wie die Schar der alimentären Eiweißüberempfindlichkeiten. Die definitive Entscheidung über diese Hypothese bleibt der Zukunft vorbehalten; sie muß nicht notwendig zur Gänze positiv oder rein negativ ausfallen, vielmehr kann sich auch eine partielle Gültigkeit ihres Inhaltes herausstellen. Es ist z. B. nicht unmöglich, daß die Schärfe des Gegensatzes zwischen Anaphylaxie und Idiosynkrasie im Sinne Cocas aufrechterhalten werden kann, daß aber beide Formen der Überempfindlichkeit beim Menschen auftreten. Schloss hat sehr genaue Beobachtungen an Kindern gemacht, und kommt zu dem Ergebnis, daß die Intoleranz gegen Nahrungsproteine sowohl angeboren wie auch erworben sein kann. Schloss sah mehrere Fälle der letzteren Art direkt unter seinen Augen zustandekommen; es handelte sich um Säuglinge, die ein paar Tage aus diätetischen Gründen Eiklar oder Kuhmilchmolke erhalten hatten und einige Zeit später gegen die gleichen Stoffe hypersensibel wurden. Da ihm außerdem die passive Übertragung der spezifischen Eiweißüberempfindlichkeit auf das Meerschweinchen (s. o.) glückte, so erklärt er solche Erscheinungen als echte Anaphylaxie. Andererseits besteht kein Grund für die Annahme, daß das Kriterium „hereditär“

und das Nichtintervenieren von Antikörpern bei der Auslösung der Symptome zwangsläufig miteinander verbunden sein müssen. Eine Aussage dieser Art scheint durch die symptomatologische Ähnlichkeit der Eiweißidiosynkrasien mit den hereditären Idiosynkrasien gegen Nichtantigene nur mangelhaft motiviert und wäre nur durch die klare Einsicht in den derzeit ganz unbekanntem Mechanismus der letztgenannten Phänomene zu sichern. Vorderhand ist nicht einzusehen, warum die konstitutionellen Eiweißüberempfindlichkeiten nicht auch Antigen-Antikörperreaktionen sein können. Endlich deutet manches auf die Erwerbbarkeit der Überempfindlichkeit gegen Nichtantigene hin, wenn auch zugegeben werden muß, daß die Fähigkeit zur Erwerbung derartiger Allergien individuell stark variiert, also wohl durch die Konstitution oder durch die augenblickliche Kondition ¹⁾ des Individuums beeinflußt wird. Individuelle Differenzen konstatiert man aber auch bei der durch Antigenwirkung bedingten, also im üblichen Wortsinne erworbenen Antikörperbildung z. B. bei der Präzipitinproduktion oder der aktiven Anaphylaxie der Kaninchen; es stünde frei, hier gleichfalls einen konstitutionellen Faktor verantwortlich zu machen.

Coca suchte ein Gegengewicht gegen die von ihm beabsichtigte scharfe Scheidung von Anaphylaxie und Idiosynkrasie zu schaffen, indem er beide dem übergeordneten Begriff der „wahren Überempfindlichkeiten“ unterordnete. Es mag darin das Eingeständnis liegen, daß — wie ich schon seinerzeit ausführte — zwischen beiden Phänomenen soviel Analogien existieren, daß sich der Gedanke an eine innere Verwandtschaft stets aufs neue aufdrängt. Vielleicht sind die Beziehungen intimer als man glaubt; ist doch sogar die Schranke des Fehlens oder Vorhandenseins der spezifischen Antigenfunktion des auslösenden Stoffes nicht mehr so hoch wie einst.

Spezifisch sind ja auch die auslösenden Stoffe bei den Idiosynkrasien und zwar sind die Spezifitäten oft weit schärfer markiert als im Bereiche der Antigene. Viele Idiosynkrasien sind monovalent, d. h. von der unübersehbaren Schaar der Stoffe, gegen welche man überhaupt ausgeprägte Überempfindlichkeit beobachtet hat, wirkt auf den Träger des Leidens nur einer; und selbst in den nicht allzuseiten Fällen, in denen die Hypersensibilität polyvalenten Charakter annimmt, handelt es sich doch nur um zwei oder drei ganz bestimmte Substanzen, welche bei einem Individuum den idiosynkratischen Anfall auszulösen vermögen. Solche polyvalente Idiosynkrasien ergeben oft die sonderbarsten Zusammenstellungen. Die Typen der Spezifität sind die gleichen, die man seit langer Zeit bei den Antigenen kennt. Stammen die auslösenden Stoffe von Tieren oder Pflanzen ab, so nimmt die Spezifität naturgemäß die Form der „Artspezifität“ an, deren scharfe Grenzen durch „Verwandtschaftsreaktionen“ mehrfach verwischt werden; bei animalischen Substanzen tritt daneben die „Organspezifität“ in Erscheinung. Wir dürfen mit großer Sicherheit annehmen, daß sich hinter solchen „Art- und Organspezifitäten“ nur chemische Unterschiede verstecken, daß also alle Spezifität letzten Endes eine konstitutive oder eine Chemospezifität sein muß. Bei Stoffen, welche nicht von Pflanzen oder Tieren herrühren, geraten wir a priori nicht in Versuchung, der Entstehung

¹⁾ Häufig werden Idiosynkrasien im Anschluß an Krankheiten z. B. an Diabetes manifest. — Löwy sah ferner nach einer Injektion von Tetanusserum und $MgSO_4$ Serumkrankheit, welche rezidierte, als später $MgSO_4$ allein eingespritzt wurde.

in einem bestimmten Organismus einen mystischen Einfluß zuzuschreiben; hier ergibt sich die Spezifität auf chemischer Grundlage automatisch als das einzig mögliche und bei Körpern von genau bekanntem, chemischem Aufbau können wir dann auch relativ leicht die Gesetze ermitteln, von denen das spezifische Verhalten der die Idiosynkrasie auslösenden Stoffe beherrscht wird.

Beispiele von Idiosynkrasien mit Artspezifität der auslösenden Substanz sind außerordentlich zahlreich (Idiosynkrasien gegen Pferde-, Hunde-, Katzen-, Tauben-, Krebs-, Hummer-, Krabben-, Eier-, Schellfisch-, Lachs-, Honig-, Buchweizen-, Hafer-Eiweiß). Die „artspezifische“ auslösende Substanz kann dabei ebensowohl antigen als nichtantigen sein; so ist z. B. das Heufieber auf nichtantigene Pollenarten artspezifisch eingestellt, wobei aber Verwandtschaftsreaktionen vorkommen, indem z. B. Heufieber-Kandidaten gegen die Pollen mehrerer Gramineen oder mehrerer Solidagoarten hypersensibel sein können. — Über Organspezifitäten liegen interessante Angaben von Wodehouse vor. Dieser Autor beschäftigte sich mit Personen, welche in der Nähe bestimmter Tiere von schockartigen Respirationsstörungen befallen werden. Es war schon von früher her bekannt, daß es bei Pferden die Hautschuppen, bei Katzen und Hunden die Haare sind, welche sich ablösen, inhaliert werden und trotz der infinitesimalen Mengen mitgeführter wasserlöslicher Stoffe den asthmatischen Paroxysmus auslösen. Wodehouse untersuchte nun 9 Idiosynkratiker, welche die Nähe von Katzen nicht vertrugen und fand, daß alle gegen einen wässrig-alkoholischen Auszug aus Katzenhaaren überempfindlich waren, keiner gegen die reine Hornsubstanz, das wasserunlösliche Keratin, und nur fünf gegen das Blutserum von Katzen. Andere Untersuchungen bei Idiosynkrasien gegen Hundehaare und Pferdeshuppen ergaben ähnliche organspezifische Abstimmungen der veränderten Reaktivität.

Die Erforschung der Chemospezifität mußte bei Körpern von einfacher und bekannter Zusammensetzung die größten Chancen bieten und so mag es kein Zufall sein, daß die Analyse der Jodoform- und der Aspirin-Idiosynkrasie die wertvollste Ausbeute geliefert haben. Danach müssen wir zwei Kategorien von Substanzen unterscheiden. Bei der einen wirkt auf den Idiosynkratiker nur das intakte Molekül. Cooke prüfte drei Menschen, welche an stärkster Idiosynkrasie gegen Aspirin litten (Natrium acetylosalicylicum), auf ihr Verhalten gegen Salizylsäure, Benzoesäure, Antipyrin, Natriumazetat und Methylsalizylat; aber keine der Aspirinkomponenten hatte die Effekte der Muttersubstanz, von der ca. 0,5 g per os gegeben ein Bronchialasthma auslöste, das sich bisweilen bis zur Asphyxie steigerte und mehrere Stunden, aber auch Tage und Wochen anhielt. Ähnlich verhält sich die Chininidiosynkrasie, indem das dem Chinin nahestehende Euchinin oder andere Chinaalkaloide meist gut vertragen werden (O'Malley und Richey). Anders liegen die Dinge bei der Jodoformidiosynkrasie. Der Jodoformidiosynkratiker reagiert nicht nur auf Jodoform, sondern auf Bromoform, Jodchloroform, Methylenjodid, kurz auf eine ganze Reihe von Stoffen, welche die Methyl- oder Methingruppe führen (B. Bloch); in der Sprache der Immunitätslehre würden wir sagen, daß alle diese Substanzen eine gemeinsame Methyl- oder Methin-Spezifität besitzen. Eine solche Methylspezifität kennen wir übrigens auch bezeichnenderweise bei den Antigenen. Landsteiner methylierte verschiedene Eiweißarten vom Pferde, vom Huhn, vom Kaninchen, ja sogar von Pflanzen (Edestin) durch Behandlung mit Diazomethan und vermochte sich zu überzeugen, daß sämtliche derart hergestellte Präparate ihre sog. Artspezifität eingebüßt und eine neue, für alle gleiche Methylspezifität erworben haben.

Die von Bloch angewendete Methode sollte in weiterem Umfange benützt werden; man würde dadurch nicht nur über Idiosynkrasien, sondern auch über

das Problem der Spezifität genauere Aufschlüsse erhalten. Schon jetzt erkennt man, daß die Spezifität der auslösenden Stoffe kein Merkmal ist, welches Idiosynkrasie und Anaphylaxie trennt, sondern im Gegenteil ein starker Beweis, daß beiden ein letztes Endes gemeinsames Geschehen zugrunde liegen muß (Doerr). Dies wird um so deutlicher, je mehr man zu der Ansicht gelangt, daß auch die Spezifität der Antigene nicht von „biologischen“, ihrem Wesen nach rätselhaften Einflüssen, sondern von der chemischen Konstitution bestimmt wird, eine Ansicht, welche durch die Arbeiten von Obermeyer und E. P. Pick, Wells, Landsteiner und Dakin vortrefflich fundiert erscheint.

Auch das Fehlen oder Vorhandensein der Antigenfunktion des auslösenden Stoffes vermag Idiosynkrasie und Anaphylaxie nicht absolut scharf zu scheiden. Einerseits gibt es Idiosynkrasien, bei denen der auslösende Stoff wenigstens potentielle Antigenwirkung hat. Ob er auf den Idiosynkratiker selbst als Antigen wirkt, ist vorderhand noch nicht ganz sicher; aber im Tierexperiment kann er alle Eigenschaften eines Antigens entfalten, er kann vor allem auch Anaphylaxie erzeugen wie z. B. Pferdeserum oder Eiereiweiß und — was wohl das wichtigste ist — er manifestiert dieselbe Spezifität beim künstlich sensibilisierten anaphylaktischen Tier wie beim konstitutionell hypersensiblen idiosynkratischen Menschen. Von der anderen Seite her ist dagegen eine Annäherung durch die Arbeiten von Landsteiner über die Azoproteine erfolgt, aus denen hervorzugehen scheint, daß sich Körper mit einfacher und bekannter chemischer Struktur unter gewissen Versuchsbedingungen doch auch wie Antigene verhalten können.

Landsteiner hat artspezifische Eiweißkörper mit Azostoffen (Metanilsäure, p-Arsanilsäure, p-Aminobenzoesäure) gekuppelt und mit den auf diesem Wege gewonnenen „Azoproteinen“ Kaninchen immunisiert. Die präzipitierenden Antisera, welche die Kaninchen lieferten, gaben mit den artspezifischen Eiweißkörpern, die zur Herstellung des Azoproteins gedient hatten, keine Flockung, sondern nur mehr mit den Azoproteinen selbst. Die Art-spezifität war somit ausgelöscht und durch eine Azospezifität substituiert. Ein aus Metanilsäure und Hühnerserum erzeugtes Azoprotein gab ein Immunsorum, welches mit den verschiedensten Metanilsäure-Proteinen reagierte, z. B. auch mit Metanil-Pferdeserum, nicht aber mit Arsanilsäureproteinen. Wie alle Immunpräzipitationen so wurden auch diese Flockungen durch Antigen-(Azoprotein-)überschuß gehemmt; aber die Hemmung trat selbst dann ein, wenn man statt einem Überschuß von Azoprotein einen Überschuß des betreffenden reinen Azostoffes, des eigentlichen Trägers der strukturchemischen Spezifität, dem Reaktionsgemisch zufügte. Es ist somit möglich, daß sich eine chemisch definierte Substanz, auch wenn sie nicht an Eiweiß gebunden ist, nach Art eines Antigens an einer Immunitätsreaktion in vitro beteiligt; sie betätigt dabei ihre strukturchemischen Besonderheiten durch die Spezifität ihrer Beziehung zu einem bestimmten Antikörper. Landsteiner studierte seine Azoproteine nur als Präzipitogene und es ist mit Rücksicht auf frühere Erfahrungen (vgl. Doerr, Kollid-Wassermanns Handb. 2. Bd., S. 1007—1009) nicht ohne weiteres angängig, die von ihm ermittelten Gesetze über die strukturchemischen Spezifitäten dieser Gruppe von Verbindungen auf die Anaphylaxie zu übertragen. Landsteiner ist jedoch bereits am Werke (briefl. Mitteilung), auch die anaphylaktogenen Funktionen seiner Azoproteine zu prüfen. Soviel steht derzeit fest, daß manche chemisch definierte Stoffe nur der Anlehnung an native, antigene Eiweißkolloide bedürfen, um den Organismus zur Produktion von Antikörpern zu veranlassen, welche nicht mehr spezifisch im Sinne der Immunologen, sondern spezifisch im Sinne des Chemikers sind.

Ein weiterer Zug, welcher der Idiosynkrasie und der Anaphylaxie gemeinsam ist, liegt im Sitz der Reaktion. Durch W. H. Schultz, Dale, R. Weil, Coca,

Fenyvessy und Freund wurde die ursprüngliche Annahme von Friedberger sowie von Doerr und Russ verifiziert, daß nicht der Antikörper an sich den anaphylaktischen Zustand bedingt, sondern nur seine besondere Lokalisation, seine Kettung an bestimmte Gewebszellen. An die Gewebszellen sind nun auch die Idiosynkrasien geknüpft und zwar ebenfalls an besondere Zellarten.

Neisser, Jadassohn und B. Bloch konnten nachweisen, daß das Jodoform auf den Idiosynkratiker nur dann in der bekannten Weise einwirkt, wenn es mit der Epidermis in Kontakt gebracht wird; die Dermatitis ebensowohl wie eventuelle andere hyperergische Reaktionen bleiben aus, wenn Jodoform per os gereicht, wenn es auf Schleimhäute oder Wunden aufgebracht oder als Jodoformöl subkutan injiziert wird. Jadassohn hat aus diesem Grunde die Jodoformidiosynkrasie als Idiosynkrasie des Hautorgans bezeichnet und damit die Zellständigkeit der gesteigerten Reaktion anerkannt. Bloch wollte später (1911) den zellulären Charakter dieser Hypersensibilität noch weiter sichern, indem er sie mit der Haut auf normale Individuen zu verpflanzen suchte. Der eine von Bloch ausgeführte Transplantationsversuch ergab jedoch kein ganz eindeutiges Resultat (Bloch, Coca) und die späteren Wiederholungen des Experimentes durch Klausner verliefen ergebnislos; es dürfte das hauptsächlich im Wesen der Transplantationen von Thiersch'schen Hautlappen begründet sein, bei denen die überpflanzten Gewebe schwere Schädigungen erfahren und so rasch zugrunde gehen, daß Hyperfunktionen a priori nicht zu erwarten sind. Die Transplantabilität der kutanen Überempfindlichkeit hat aber durchaus nicht den Charakter eines experimentum crucis; es existieren eine Menge von Beobachtungen, welche uns die hier bestehende Lücke verschmerzen lassen.

Hierher gehören zunächst die zahlreichen, fast stets eindeutig erfolglosen Versuche, die Idiosynkrasien gegen chemisch definierte Nichtantigene passiv mit dem Serum der hypersensiblen Individuen auf normale Menschen oder normale Tiere zu übertragen. Es existieren allerdings ältere und neuere gegenteilige Angaben; aber selbst wenn sie jeder Kritik standhalten würden, wären sie nicht ausschlaggebend. Aus der Möglichkeit der passiven Übertragung mit dem Serum der hypersensiblen Tiere darf man auch bei der Anaphylaxie nicht den humoralen Charakter der hyperergischen Reaktion erschließen; trotz des passiv anaphylaktischen Versuches geht ihr zellulärer Mechanismus klar daraus hervor, daß sie auch ausgelöst werden kann, wenn das Serum frei von Antikörpern ist, und daß sie sich unter gewissen Umständen nicht erzwingen läßt, obwohl das Serum genug Antikörper enthält. So beweist eben auch das Vorhandensein der idiosynkratischen Reaktivität bei fehlender passiver Übertragbarkeit die zelluläre Genese des idiosynkratischen Symptomenkomplexes, um so mehr als dieses Verhalten die weitaus überwiegende Majorität der Fälle darstellt. Weiters wäre im Falle einer humoralen Entstehung der idiosynkratischen Reaktionen ein approximativ gleichartiges Krankheitsbild d. h. ein Ansprechen identischer Organe auf den vom Blute ausgehenden Reiz zu erwarten. Eine solche Uniformität wird jedoch von den Klinikern übereinstimmend negiert (Schloss, van der Veer u. v. a.). Richtig ist nur, daß jedes Organ, falls es an der Reaktion überhaupt teilnimmt, meist eine ganz bestimmte Störung verursacht: die Lunge das auf Bronchialkrampf beruhende Asthma, die Haut Urtikaria oder Ekzem, die Hautgefäße angio-

neurotische Ödeme, der Verdauungstrakt Kolik, Erbrechen, Diarrhoe, die Leber vermutlich den Schock usw. Aber es müssen eben nicht alle diese Organe in Mitleidenschaft gezogen werden, entweder weil sie nicht alle hypersensibel sind oder weil sie nicht mit dem auslösenden Stoff in Kontakt geraten. Die erstgenannte Begründung repräsentiert abermals ein Argument für die zelluläre Natur der Idiosynkrasie; sie schöpft ihre Berechtigung daraus, daß manche Gewebe selbst bei direkter Einwirkung des auslösenden Stoffes nicht reagieren ¹⁾. Ein Beispiel wurde schon erwähnt: die ausschließliche Reaktivität der Haut des Jodoformidiosynkratikers. Umgekehrt kommt es wieder vor, daß gerade die Haut nicht überempfindlich ist, was sich durch den negativen Ausfall der Kutanprobe zu erkennen gibt (Schloss, Cooke). Aspirinidiosynkratiker geben nur dann positive Kutanreaktionen mit Aspirin, wenn Urtikaria in der klinischen Vorgeschichte erwähnt wird; Fälle mit dauernd negativer Intrakutanprobe bekommen, wenn sie Aspirin einnehmen, nur Bronchialasthma, aber keine Exantheme (Cooke). Am beweisendsten für die Zellständigkeit idiosynkratischer Reaktionen dürften aber wohl jene Fälle sein, in denen zwar die Haut hypersensibel ist, aber nicht in ihrer ganzen Ausdehnung, sondern derart, daß die erhöhte Reaktivität nur gewissen Hautparzellen zukommt. Beobachtungen wie die von Markley, Apolant, Nägeli gehören in diese Kategorie, welche so ungemein an die regionären Immunitäten gegen Infektionen (Vakzine- und Herpesimmunität der Kornea) erinnert.

Hält man sich alle diese weitgehenden Übereinstimmungen zwischen Anaphylaxie und Idiosynkrasie vor Augen, dann fühlt man sich unwillkürlich zu der Annahme gedrängt, daß auch bei dem letztgenannten Phänomen die Ursache der Erscheinungen in Vorgängen zu suchen ist, welche sich an der Oberfläche oder im Inneren der am idiosynkratischen Insult beteiligten Zellen abspielen und die irgendeine, vorläufig freilich nicht exakt bestimmbare Beziehung zu den Antigen-Antikörperreaktionen der anaphylaktischen Prozesse besitzen müssen, da sie auf die gleichen Zellen in derselben Weise einwirken. Eine Komponente dieser zellständigen Vorgänge beim reagierenden Idiosynkratiker kennen wir; es sind die auslösenden Stoffe, deren Wirkung im gleichen Maße von ihrer chemischen Konstitution abhängt wie die Fähigkeit der Antigene sich mit ihren Antikörpern zu verbinden. Wir erkennen ferner deutlich: Nur die auslösende Wirkung ist spezifisch, der ausgelöste Vorgang und die Art der dadurch herbeigeführten Reizeffekte der Zellen nicht, denn sie bleiben sich immer gleich. Es muß also notwendigerweise die unübersehbare Schaar der auslösenden Stoffe

¹⁾ Beweisende Beobachtungen für diese Auffassung konnten Jacquelin und Richet fils sammeln. Sie prüften die Hypersensibilität von Individuen, welche an alimentärer Idiosynkrasie litten, durch Kutanreaktion mit den betreffenden Stoffen und fanden darunter drei Fälle, bei welchen sich durch die Aufbringung der Nahrungsmittel auf die skarifizierte Haut die gleichen Symptome auslösen ließen wie durch orale Zufuhr. Nr. 1 reagierte auf den Genuß von Fischen mit Urtikaria, Nr. 2 auf übermäßige Mahlzeiten von Fleisch, Eiern oder Milch mit Quinckeschem Ödem an den Beinen, Nr. 3 auf die Einnahme von Bohnen mit starken serösen Diarrhöen. Die kutane Applikation rief bei jedem der drei Idiosynkratiker die für ihn typische Störung nach Ablauf von 7—8 Stunden hervor; der auslösende Stoff wirkte somit nicht immer auf die Haut, sondern oft nur auf bestimmte entfernte Organe, was wohl nicht anders gedeutet werden kann als im Sinne einer Beschränkung der spezifischen Sensibilisierung auf gewisse Zellgebiete.

mit einer korrespondierenden Schaar von zellständigen Antagonisten so reagieren, daß stets Vorgänge gleicher Art resultieren, so wie die verschiedensten Präzipitogene mit ihren Präzipitinen immer dieselbe Eiweißflockung geben. Weiter vorzudringen ist uns vorderhand verwehrt. Trotz aller Analogien bleiben Differenzen bestehen und die Aussage, daß die Idiosynkrasie hereditär ist, hilft darüber nicht hinweg. Andererseits befriedigt aber die negative Behauptung, daß bei der Idiosynkrasie Antikörper als ursächliche Momente nicht in Betracht kommen (Coca), gewiß nicht, da sie für die so weitgehende, den Mechanismus betreffende Kongruenz mit der Anaphylaxie keine Erklärung bietet, ganz abgesehen davon, daß sie für die Eiweißidiosynkrasien gar nicht richtig zu sein braucht. In dem Standpunkt Cocas liegt ein unfruchtbarer Verzicht. Das weitere Verfolgen des Zusammenhanges in dem neuerdings auch von Doerr vertretenen Sinne kann dagegen die Einsicht in manche wichtige Verhältnisse gewähren und die Probleme der natürlichen Immunität, der phylogenetischen Sensibilisierung und der Existenz anderer bisher unbekannter Typen von Antikörpern fördern.

Neben der Idiosynkrasie kommen als Prozesse, deren Verhältnis zur Anaphylaxie nach Cocas Mitteilungen erneut untersucht werden muß, die Toxin- und die Tuberkulinüberempfindlichkeit in Frage.

Der wissenschaftliche Tatbestand der Toxinüberempfindlichkeit hat sich seit meinem letzten Referat kaum geändert. Georgi konnte allerdings feststellen, daß beim Vermengen von Diphtheriegiftlösungen mit antitoxischem Pferdeserum unter Zusatz von cholesteriniertem Rinderherzextrakt Flockungen entstehen, die bei Verwendung normaler Pferdesera oder heterologer Immunsera ausblieben, dagegen mit antitoxischem Rinderserum ebenfalls auftraten; bei ergänzenden Nachprüfungen durch H. Sachs gaben auch Tetanus- und Dysenterietoxine mit den korrespondierenden antitoxischen Sera Flockungen, wenn auch weniger konstant und deutlich. Ein strenger Parallelismus zwischen Antitoxingehalt und Ausflockungsvermögen trat nicht zutage; die beobachtete Flockung konnte daher durch die in die Giftlösungen übergegangenen Leibes-substanzen der Bakterien bedingt sein und mußte nicht notwendig als Folge der Toxin-Antitoxinreaktion aufgefaßt werden. Dieselbe Doppeldeutigkeit haftet den Versuchen von Nicolle, Debains und Césari an, welche Diphtherie- und Tetanustoxin durch Fällung der Giftbouillonen mit Ammonsulfat und Wiederauflösen konzentrierten, die konzentrierten Lösungen durch Zusatz gleicher Volumina 10% Gelatine zum Erstarren brachten und je 1,0 ccm des erstarrten Gemisches mit 1,0 ccm konzentrierten oder verdünnten antitoxischen Serums überschichteten; an der Berührungsfläche bildete sich ein Präzipitat in Form einer weißlichen Scheibe. Aus der höchsten Verdünnung des Serums, die mit der Toxingelatine noch ein Präzipitat lieferte, ließ sich angeblich der Antitoxingehalt approximativ feststellen. Präzipitogene und daher auch anaphylaktogene Funktionen wird man den echten Exotoxinen der Bakterien auf Grund dieser Experimente wohl kaum zuschreiben dürfen; es ist zu bedenken, daß die Toxinbouillonen, die man zur Immunisierung der Tiere verwendet, meist schon ziemlich alt und daher reich an zerfallenen Bakterien sind, und daß man häufig auch die noch erhaltenen Bakterienzellen nur sehr unvollständig aus der gifthaltigen Bouillonkultur entfernt. Die beschriebenen Flockungen sind aller Wahrscheinlichkeit nach als *in vitro*-Reaktionen zwischen Bakterien-

protein und zugehörigem Präzipitin zu betrachten. Das legt dann freilich den Gedanken nahe, daß die Erscheinungen, die Behring und Metschnikoff bisweilen bei hochimmunisierten Tetanus- und Diphtheriepferden nach Injektion von Giftbouillonon sahen und die von den normalen Wirkungen der Toxine völlig verschieden waren, doch anaphylaktische Reaktionen gewesen sein könnten; aber in diesem Falle hätte es sich eben um Bakterienanaphylaxie, nicht um Toxinüberempfindlichkeit gehandelt. Die Toxinüberempfindlichkeit bleibt nach wie vor charakterisiert als eine passiv nicht übertragbare, rein quantitative Steigerung der Reaktivität auf echte Toxine; in dem Ausdruck „rein quantitativ“ ist enthalten, daß die Art der Wirkung die gleiche ist wie im normalen Organismus, daß sie somit nur von den primären Eigenschaften des Antigens abhängt, während die Forderung, daß der auslösende Stoff ein echtes Toxin sein muß, das Vorkommen dieser speziellen Reaktivität an eine bestimmte Kategorie primär giftiger Antigene bindet, denen wir wesentlich andere Funktionen zuerkennen müssen wie den Präzipitinoenen.

Die Tuberkulinüberempfindlichkeit ist der beststudierte Repräsentant einer Gruppe von gesteigerten Reaktivitäten, zu welcher noch die Überempfindlichkeit gegen Mallein, Trichophytin, Luetin, Sporotrichin und andere ähnliche Mikrobenderivate gehört. Alle diese Zustände werden erworben, aber nicht durch ein- oder selbst mehrmalige parenterale Zufuhr des Stoffes; gegen den die Hypersensibilität gerichtet ist, sondern durch den Ablauf einer Infektion mit jenem Mikroorganismus, von welchem dieser Stoff herrührt. Tuberkulin, Mallein, Trichophytin usw. sind keine Anaphylaktogene; man kann wenigstens mit diesen Präparaten die klassischen Versuchsanordnungen der aktiven und passiven Anaphylaxie nicht reproduzieren.

Der Mangel anaphylaktogener Fähigkeiten steht beim Tuberkulin mit den chemischen Eigenschaften seines wirksamen Prinzips in bestem Einklang. Nach Löwenstein und E. P. Pick handelt es sich um einen niedermolekularen, relativ gut dialysablen, biuret-freien, durch Pepsin oder Trypsin leicht weiter abbaubaren Körper, der die gewöhnlichen Eiweißreaktionen nicht gibt und durch seine Fällungsreaktionen wie durch sein Verhalten gegen Fermente den Polypeptiden nahesteht. Jousset hält ihn sogar für eine Aminosäure und fand, daß seine Menge in bazillenfrei gemachten Bouillonkulturen durch Kochen erhöht wird, so daß es den Anschein gewinnt, als ob eine proteidartige, minder aktive Vorstufe durch Hydrolyse in einfachere, jedoch stärker wirksame Spaltprodukte zerfiel. Biuret-freie, dialysable Anaphylaktogene sind aber bis jetzt unbekannt.

Einzelne Autoren (A. Marie und Tiffeneau, Orsini, Slatineanu und Danielopolu, v. Capelle und namentlich auch Sata) gaben zwar an, daß sie normale Tiere mit Tuberkulin anaphylaktisch machen konnten; die zugrundeliegenden Experimente halten aber, wie ich bereits 1913 auseinandersetzte, einer Kritik nicht stand und brauchen umso weniger erneut besprochen zu werden, als ihre Deutung als anaphylaktische Erscheinungen von J. Bordet gleichfalls und zwar erst kürzlich abgelehnt wurde. Matsu-mura will in Satas Laboratorium beobachtet haben, daß normale Meerschweinchen, in deren Bauchhöhle Kollodiumsäckchen mit lebenden oder durch 70° C abgetöteten Tuberkelbazillen versenkt wurden, nach 2—4 Wochen auf die subkutane Reinjektion von 0,05 ccm Alttuberkulin mit Temperaturerhöhung um 1,5—2° C reagieren, während Kontrollen, die entweder ganz intakt waren oder mit Kolibazillen, Choleravibrionen, Neutralbouillon gefüllte Säckchen erhalten hatten, keine Reaktion zeigten. Es fieberten jedoch auch Meerschweinchen, die nach dieser Methode mit Kolibazillen oder Staphylokokken sensibilisiert wurden, wenn ihnen nach 2 Wochen ein Extrakt aus den homologen Bakterien subkutan injiziert wurde. Selbst wenn die Nachprüfung eine Bestätigung ergäbe, wären diese Versuche kein Beweis für die anaphylaktogene Funktion der im Tuberkulin enthaltenen, auf Tuberkulose so stark wirkenden Komponente. Fieberbewegungen sind beim Meerschweinchen keine für

die Anaphylaxie dieser Tiere irgendwie charakteristischen Symptome und an sich so vieldeutig (Hort und Penfold), daß man nicht einmal die Behauptung wagen dürfte, es sei zwar nicht aktive Anaphylaxie, aber doch allgemeine Tuberkulinüberempfindlichkeit erzeugt worden. Schließlich erwähnt Matsumura nicht einmal, ob er sich durch die Sektion davon überzeugt hat, daß seine Tiere nicht etwa tuberkulös infiziert waren.

Es ist weiters nicht mit Sicherheit nachgewiesen, daß Tuberkulin (gemeint ist hier und im folgenden der auf den tuberkulösen Organismus wirkende Bestandteil der diversen Tuberkulinpräparate) bei normalen Menschen oder Tieren Präzipitine, spezifische Ambozeptoren oder Agglutinine zu erzeugen vermag.

Nun kann man aber durch wässrige Extraktion aus getrockneten und zerriebenen Tuberkelbazillen Stoffe gewinnen, welche alle die beim Alttuberkulin fehlenden oder nur rudimentär angedeuteten Antigenfunktionen in ausgeprägtem Maße besitzen und mit denen sich auch das aktiv und passiv anaphylaktische Experiment mühelos anstellen läßt (Baldwin, Krause, Friedberger und Mita, Fleishner, Meyer und Shaw, Austrian, Thiele und Embleton); andererseits wirken solche Extrakte resp. die Emulsionen der getrockneten und zerriebenen Bazillen auf den tuberkulösen Organismus vielfach wie Alttuberkulin. Es fragt sich somit, ob wir neben dem eigentlichen Tuberkulin noch andere spezifische, höhermolekulare Proteine der Tuberkelbazillensubstanz anzunehmen haben, oder ob es nur ein einziges Tuberkelbazillenprotein gibt, dem alle Wirkungen zuzuschreiben sind, welche die verschiedenen Tuberkulinpräparate, wässrige Bazillenextrakte, abgetötete oder lebende Tuberkelbazillen auf den normalen oder bereits tuberkulösen Organismus ausüben.

Im ersten Falle müßte noch festgestellt werden, in welchem Verhältnis das Tuberkulin zum Tuberkuloprotein steht, in genetischer Beziehung sowohl als auch hinsichtlich seiner chemischen Konstitution. Denn es wäre ja möglich, daß zwischen Tuberkulin und Tuberkuloprotein eine analoge Relation existiert wie zwischen einem Azokörper und einem mit demselben hergestellten Azoprotein, in welchem Falle zwar das Tuberkulin noch imstande wäre, den Antikörper des Tuberkuloproteins zu binden und zu neutralisieren, ohne aber die Fähigkeit zu besitzen, selbst die Entstehung eines solchen Antikörpers im normalen Organismus hervorzurufen. Landsteiner hat an einer Stelle seiner Publikationen über Azoproteine diese Möglichkeit flüchtig angedeutet (Biochem. Zeitschr., Bd. 93, S. 106) und man muß zugeben, daß der Nachweis derselben eine Reihe von Erklärungen für derzeit schwer verständliche Erscheinungen zulassen würde. Auch darüber herrscht keine Sicherheit, ob das Tuberkulin nur durch den Lebensprozeß der Tuberkelbazillen produziert wird, oder ob dasselbe auch aus anderen Stoffen, z. B. aus Leibessubstanzen der Bazillen durch irgendwelche chemische Vorgänge (etwa durch hydrolytische Spaltungen beim Kochen der Bouillonkulturfiltrate) gewonnen werden kann. Nach Jousset könnte tatsächlich eine Tuberkulinbildung durch extrabazilläre Aufspaltung von Vorstufen erfolgen. Der Hauptsache nach ist aber das Tuberkulin höchstwahrscheinlich ein Sekretionsprodukt der Tuberkelbazillen und als solches in gewissem Sinne mit den Toxinen verwandt. Es ist ebensowenig wie das Trichophytin streng spezifisch für die Mikrobenvarietät, von welcher es abstammt. Das perlsüchtige Rind erweist sich gegen Menschentuberkulin gleich empfindlich wie gegen Rindertuberkulin; sogar Vogel-tuberkulin wirkt auf Säugetiere, welche mit *Typus humanus* oder *bovinus* infiziert sind, wenn auch deutlich schwächer, und umgekehrt reagieren mit Geflügeltuberkulose infizierte Schweine gelegentlich auf Menschentuberkulin (Zwick und Titze, Reeser, O. Bang, Jousset). Ein Patient, der eine Trichophytie überstanden hat, reagiert nicht nur auf Filtrate der verschiedensten Trichophytonkulturen, sondern sogar auf Mikrosporon und Achorion (Bloch und Massini). Analog wird ein einheitliches Tetanustoxin von Bazillen abgesondert, welche biologisch (agglutinatorisch) 4 verschiedenen Gruppen angehören (Tulloch).

Die Anhänger der unitarischen Auffassung, zu denen u. a. Friedberger zählt, meinen, daß die beobachteten Differenzen zwischen Alttuberkulin und

wässrigem Bazillenextrakt auf dem verschiedenen Gehalt an spezifischem Tuberkelbazilleneiweiß beruhen; im Alttuberkulin wäre die Menge dieses einheitlichen Antigens zu gering, um z. B. bei der Reinjektion präparierter normaler (nichttuberkulöser) Meerschweinchen einen typischen akuten Schock auslösen zu können und eine Steigerung der Dose verbiete sich durch die Giftigkeit der akzidentellen, neben dem Antigen vorhandenen Substanzen von selbst. Friedberger stützt sich auf die Angaben von Baldwin, Babes, Proca, Straus und Gamaleia, Detré, Bail, denen zufolge tuberkulöse Tiere (Rinder, Meerschweinchen) durch Reinjektion mit lebenden oder toten Tuberkelbazillen unter anaphylaktoiden Symptomen getötet werden können, falls man hinreichende Mengen intravenös einspritzt, und auf seine eigenen Experimente mit Mita, die ergaben, daß man Meerschweinchen mit Antituberkuloseserum vom Rind oder Hammel derart passiv präparieren kann, daß sie nach 48 Stunden auf die intravenöse Einspritzung von 0,005 g toter Tuberkelbazillen im Schock akut eingehen. Es ist aber klar, daß weder im ersten noch im zweiten Falle das Tuberkulin das sensibilisierende und schockauslösende Agens sein muß. Denn bei der tuberkulösen Infektion wirken auf den Organismus nicht nur das Tuberkulin, sondern auch die Leibessubstanzen zerfallender Tuberkelbazillen und bei der Darstellung von Antituberkuloseserum ist das erst recht der Fall. Den gleichen Einwand kann man natürlich gegen die Versuche von Austrian sowie von Thiele und Embleton erheben. Thiele und Embleton vermochten Meerschweinchen durch aktive Immunisierung mit fein gepulverten Tuberkelbazillen aktiv anaphylaktisch zu machen und konnten auch passive Hypersensibilität mit dem Blute der aktiv präparierten Tiere sowie mit dem Blute tuberkulöser Meerschweinchen oder tuberkulöser Menschen erzielen; zur Prüfung benützten sie jedoch ebenso wie Austrian stets Emulsionen getrockneter und gepulverter Tuberkelbazillen, welche sie durch 1stündiges Erwärmen auf 60°C sterilisiert hatten. Austrian injizierte 5—10 ccm Zitratblut von tuberkulösen Menschen 11 normalen Meerschweinchen intraperitoneal und prüfte die Überempfindlichkeit zwei Tage später durch intravenöse Einspritzung eines wässrigen Extraktes von Tuberkelbazillen; 2 von diesen 11 Tieren verendeten akut im Schock und zeigten bei der Sektion den typischen pathologisch-anatomischen Befund. In einer späteren, 35 Meerschweinchen umfassenden Versuchsserie hatten Austrian und Fried nur ein einziges positives Resultat zu verzeichnen.

Die Identität der Anaphylaxie gegen Tuberkuloproteine und der Tuberkulinüberempfindlichkeit läßt sich durch solche Methoden überhaupt nicht klarstellen. Nur der quantitative Vergleich möglichst eiweißfreier Tuberkuline mit verschiedenen anderen aus Bazillen hergestellten Präparaten könnte zum Ziele führen; die Titration müßte sich auf die Wirkung bei gleichartig infizierten tuberkulösen Meerschweinchen, auf die sensibilisierende Kraft für normale und die schockauslösende für präparierte, nichtinfizierte Tiere erstrecken. Exakte Daten, welche befriedigende Aufschlüsse bieten würden, liegen nicht vor; das wenige, was bekannt ist, läßt nicht erwarten, daß sich ein durchgängiger Parallelismus ergeben wird, welcher gestatten würde, die gesamten Formen der Tuberkuloseüberempfindlichkeit auf eine einheitliche Substanz, das „Tuberkulin“ im engsten Wortsinne, zurückzuführen.

Am wichtigsten dürften die Angaben von Ungermann sein. Dieser Autor verglich zunächst die toxische Wirkung von 6 verschiedenen Präparaten, welche er tuberkulösen Meerschweinchen intravenös injizierte und stellte auf Grund seiner Resultate folgende Skala für die Dosis minima letalis fest:

Für lebende Bazillen	0,3—0,5 mg
„ völlig lufttrockene und dann durch Erhitzen auf 150° C abgetötete Bazillen (Methode von Löffler)	0,1—1,0 „
„ zermahlene Bazillen	1,0 mg
„ im Dampf abgetötete Bazillen.	1,0 „
„ Alttuberkulin	0,03 ccm
„ filtrierte Bouillonkultur (nicht ganz bazillenfrei!)	0,3 ccm

Er versuchte nun, allgemeine Überempfindlichkeit bei normalen Tieren mit Umgehung der Infektion hervorzurufen. Das gelang auch und zwar schon durch einmalige Injektion abgetöteter Bazillen, speziell wenn die Abtötung nach der Löfflerschen Methode erfolgt war; die auf diese Weise vorbehandelten Meerschweinchen und Kaninchen reagierten bisweilen auf die intravenöse Reinjektion von lebenden oder abgetöteten Bazillen oder sogar von Tuberkulin entweder in der Form des verzögerten, am 2.—4. Tag eintretenden Tuberkulintodes (7 Fälle) oder akut unter den Zeichen des typischen anaphylaktischen Schocks (4 Meerschweinchen, 1 Kaninchen). Sowohl zur Sensibilisierung wie zur Auslösung der Überempfindlichkeit waren aber ganz enorme Dosen erforderlich; die mit den abgetöteten Bazillen präparierten Meerschweinchen konnten z. B. erst durch die intravenöse Reinjektion von 25—100 mg lebender Tuberkelbazillen getötet werden, obwohl — wie obige Skala lehrt — gerade die lebenden Tuberkelbazillen für das tuberkulöse Tier so „giftig“ sind. Die Hypersensibilität war also nur gering und außerdem noch sehr inkonstant, indem bei einer Anzahl von Experimenten gar keine Erhöhung der Reaktivität zu bemerken war. Mit Alttuberkulin konnte selbst nach mehrfacher Anwendung großer Dosen keine nachweisbare Sensibilisierung gesunder Meerschweinchen erreicht werden, was um so mehr auffallen muß, als in Ungermanns Versuchen dasselbe Präparat bei mit abgetöteten Bazillen sensibilisierten Meerschweinchen und Kaninchen akuten oder verzögerten Exitus bewirkte. Bei den Anaphylaktogenen ist doch das Verhältnis genau umgekehrt; da sensibilisiert der betreffende Stoff immer leichter und in weit kleineren Mengen, während die schockauslösende Kraft eher fehlt und an größere Dosen gebunden ist. Übrigens stößt man bei den Experimenten, in denen abgetötete Bazillen zur Sensibilisierung benutzt werden, auf den gleichen Widerspruch; um die Tiere überempfindlich zu machen, benötigte Ungermann oft mehr Bazillenmasse (100, ja 300 mg) als zur Hervorrufung der tödlichen Wirkung.

Sieht man sich in der experimentellen Tuberkulinliteratur etwas um, so wird man überhaupt gewahr, daß das von Doerr und Russ für typische Anaphylaktogene aufgestellte Verhältnis zwischen sensibilisierender und schockauslösender Wirkung (1:200—2000) hier nirgends Geltung besitzt und daß auch andere dosologische Kriterien des anaphylaktischen Versuches bei der Tuberkulinwirkung völlig versagen, so daß schon aus diesem Grunde die einfache Reduktion der Tuberkulinüberempfindlichkeit auf das Schema der Anaphylaxie unstatthaft erscheint.

Wäre Tuberkulin ein Anaphylaktogen und die Tuberkulinüberempfindlichkeit eine echte Anaphylaxie, so müßten in Anbetracht der relativ kleinen Dosen Alttuberkulin (0,02 bis 0,15 ccm), welche tuberkulöse Tiere töten, minimale Mengen dieses Präparates ausreichen, um ein normales Meerschweinchen gegen Tuberkelbazilleneiweiß maximal anaphylaktisch zu machen; davon kann aber gar keine Rede sein. Weiters töten 0,02—0,15 ccm Alttuberkulin das tuberkulöse Tier bei subkutaner Einspritzung innerhalb 24 Stunden; ein Anaphylaktogen von dieser schockauslösenden Kraft würde von der Blutbahn aus in viel geringerer Quantität akuten Exitus herbeiführen, was man aber weder beim tuberkulösen noch beim normalen, aber spezifisch vorbehandelten Meerschweinchen beobachtet.

Außer der dosologischen Differenz, welche zu einer wenigstens provisorischen Abtrennung der Anaphylaxie gegen Tuberkuloprotein von der Tuberkulin-

überempfindlichkeit nötig, bestehen, wie schon wiederholt betont wurde, symptomatologische Unterschiede beider Phänomene. Die Erscheinungen, unter denen der Tod tuberkulöser Meerschweinchen selbst nach intravenöser Injektion von Alttuberkulin erfolgt, weichen vom anaphylaktischen Syndrom ab, eine Tatsache, über die keine Spekulation hinwegtäuscht. In diesem Belange erscheint mir folgender Umstand bezeichnend: Nach Ungermann sind tuberkulöse Meerschweinchen gegen die intravenöse Injektion der verschiedensten Tuberkelbazillenpräparate ungleich empfindlicher als nicht-infizierte, mit irgendwelchen Stoffen z. B. mit abgetöteten Bazillen sensibilisierte Tiere; aber von 45 tuberkulösen Meerschweinchen ging bei der Reinjektion nur eines in 5 Minuten ein und 28 erst nach mehreren Stunden oder Tagen; die übrigen akuten Tode, die Ungermann konstatierte (6 an der Zahl), entfielen gerade auf die so wenig hypersensible Gruppe der nichtinfizierten, nur durch Antigenwirkung umgestimmten Tiere.

Die reine, ohne Infektion zustande gekommene Anaphylaxie gegen Tuberkuloprotein und die allgemeine Tuberkulinüberempfindlichkeit des tuberkulösen Organismus weichen endlich noch in einer dritten Beziehung von einander ab: im Verhalten der Haut. Man weiß, mit welcher Regelmäßigkeit im Gefolge der tuberkulösen Infektion die Allergie der Haut gegen Alttuberkulin auftritt; bei der Sensibilisierung mit Tuberkelbazilleneiweiß wird sie vermißt.

Baldwin konstatiert in Übereinstimmung mit Krause, Thiele und Embleton, daß man normale Meerschweinchen mit Tuberkuloprotein leicht aktiv sensibilisieren kann, so daß sie auf die intravenöse Reinjektion eines solchen Präparates mit dem typischen anaphylaktischen Schock antworten; aber derart präparierte Tiere zeigen keine kutane Überempfindlichkeit gegen Tuberkuloprotein und sind gegen tuberkulöse Infektionen nicht im geringsten Grade geschützt. Tuberkulös infizierte Tiere dagegen erwerben mit der kutanen Hypersensibilität gleichzeitig eine gewisse Widerstandsfähigkeit gegen die Superinfektion. Auch Thiele und Embleton vermißten die kutane Allergie regelmäßig, wenn sie normale Meerschweinchen auf irgendeine Weise, aber mit Umgehung der tuberkulösen Infektion gegen wässrige Emulsionen abgetöteter und zerriebener Tuberkelbazillen aktiv oder passiv anaphylaktisch gemacht hatten. Die Ergebnisse von Baldwin wurden dann noch von Fleishner, Meyer und Shaw bestätigt. Bessau, der sich gleichfalls mit dem Thema befaßte, kam allerdings zu etwas abweichenden Resultaten. Er sah nach subkutaner, intraperitonealer oder intraparenchymatöser Injektion schonend abgetöteter Tuberkelbazillen (2 Stunden bei 65° C) niemals allgemeine Tuberkulinüberempfindlichkeit; diese Angabe steht zu Ungermann, Thiele und Embleton u. a. in Widerspruch. könnte aber durch die kleinen, von Bessau benutzten Dosen immerhin erklärt werden. Dagegen läßt sich kein Moment ausfindig machen, welches die Ergebnisse von Bessau, welche die Prüfung der kutanen Hypersensibilität betreffen, mit den Angaben der anderen Autoren in Einklang bringen könnte. Bessau injizierte geringe Mengen abgetöteter Tuberkelbazillen subkutan, intraperitoneal oder intraparenchymatös und stellte fest, daß die Meerschweinchen nach einiger Zeit auf die intrakutane Injektion von 0,01 ccm Alttuberkulin sehr stark, zuweilen sogar mit Nekrosen reagierten. Die Tuberkulosefreiheit wurde bei

jedem Tiere durch die Sektion gesichert ¹⁾. Die zur Sensibilisierung erforderlichen Mengen Tuberkelbazillen waren verschieden und beliefen sich bei subkutaner Präparierung auf ca. 5—15 mg, bei intraperitonealer nur auf ein Milligramm. Injizierte dagegen Bessau die abgetöteten Bazillen intravenös, dann blieb wie bei Krause und Embleton die lokale Hypersensibilität der Haut aus; ebenso fielen Kutanproben an Meerschweinchen negativ aus, denen (mit Eisenhydrat gefälltes) Tuberkulin ins Gewebe innerer Organe gebracht worden war.

Endlich sei auch noch kurz darauf verwiesen, daß sich im anaphylaktischen Experiment die verschiedensten Arten säurefester Stäbchen gegenseitig vertreten können. Meerschweinchen, die mit Typus humanus, bovinus, Geflügeltuberkulose, Smegmabazillen, Thimothee- und Butterbazillen sensibilisiert wurden, erlagen regelmäßig dem anaphylaktischen Schock, wenn sie mit irgendeinem der aufgezählten säurefesten Stämme reinjiziert wurden, während *Bacillus subtilis*, der als Kontrolle diente, niemals Symptome auslöste (Krause und Baldwin). Injiziert man dagegen Meerschweinchen mit kleinen oder großen Dosen lebendersäurefester Stäbchen, die vollkommen apathogen sind, so entwickelt sich keine Überempfindlichkeit gegen Tuberkulin (Mc Junkin). Dieser Gegensatz ist nicht nur geeignet, die Scheidung von Tuberkulinüberempfindlichkeit und Tuberkuloproteinanaphylaxie zu markieren, sondern deutet auch auf die Notwendigkeit der tuberkulösen Infektion für das Zustandekommen der Tuberkulinallergie hin.

Bei allen Verschiedenheiten zwischen Anaphylaxie und Tuberkulinüberempfindlichkeit bleibt doch als einigendes Band die Tatsache bestehen, daß das Tuberkulin analog den Anaphylaktogenen für den normalen Organismus unschädlich ist (Hamburger, Schreiber, Behrends, Binswanger) und nur auf den in bestimmter Weise präparierten Körper als heftige Noxe wirkt ²⁾.

Schlossmann hat Säuglingen sogar 1 ccm reinen Tuberkulins ohne die geringsten Folgeerscheinungen injiziert; Meerschweinchen vertragen 2, Kaninchen 5 ccm Alt-Tuberkulin und die nach größeren Gaben auftretenden Störungen sind wahrscheinlich nur durch den Gehalt an Glycerin bedingt (Löwenstein). Tuberkulin erzeugt auch beim tuberkulosefreien Individuum keine Kutan- oder Ophthalmoreaktionen.

¹⁾ Die interessanten Versuche von Bessau sollten einer Nachprüfung unterzogen werden; einmal wegen ihrer Bedeutung, dann wegen des Gegensatzes zu Krause, Fleischner, Meyer und Shaw, Thiele und Embleton. Es kommt natürlich alles darauf an, daß die injizierten Bazillen wirklich vollkommen abgetötet waren. Bessau schreibt darüber: „In allen Versuchen erwiesen sich die Impfstoffe als vollständig sterilisiert“ und an anderer Stelle: „Alle Tiere wurden nach ihrem Tode bzw. nach ihrer Tötung obduziert und auf Tuberkulosefreiheit sorgfältig untersucht“. In welcher Weise diese Kontrolle vorgenommen wurde, ist nicht ersichtlich, was sich umso mehr fühlbar macht, als es heißt: „Nach intraperitonealer Impfung“ (scil. mit den abgetöteten Bazillen) „wurden in den meisten Fällen, in denen starke Lokalempfindlichkeit erhalten wurde, mehr oder minder hochgradige tuberkulöse Veränderungen am Netz, gelegentlich auch einzelne kleine, spezifische Knötchen in der Leber beobachtet. In den pathologisch-anatomischen Veränderungen habe ich noch 5 Monate nach der Impfung säurefeste Tuberkelbazillen gefunden.“

Die später noch zu erörternden Angaben von Mc Junkin können nicht ohne weiteres als eine Bestätigung der Behauptung Bessaus gewertet werden. Mc Junkin erzeugte zwar Tuberkulinüberempfindlichkeit ohne lebende Tuberkelbazillen, verlegte aber die tuberkulöse Infektion in eigenartiger Weise in ein anderes Tier. Auch Mc Junkins Ergebnisse sind übrigens der Nachprüfung bedürftig.

²⁾ Ausgenommen sind natürlich die seltenen Fälle, in welchen eine Idiosynkrasie gegen Tuberkulin oder andere Tuberkelbazillenpräparate vorliegt (Levin, Weichardt, Lindner), so daß der bloße Geruch Husten, Dyspnoe, Kollaps auslöst. Solche Idiosynkrasien, hinter denen vielleicht mitunter nur eine konstitutionell bedingte Überempfindlichkeit gegen Wittepepton (Collins) steckt, können selbstverständlich auch bei Nichttuberkulösen vorkommen und sind symptomatologisch von der Tuberkulinüberempfindlichkeit zu differenzieren (vgl. hierzu auch Coca).

Diese Analogie war die Triebfeder, immer wieder die Hypothesen zu variieren, welche annehmen, daß sich das Tuberkulin erst im sensibilisierten Organismus unter der Einwirkung eines Antikörpers in ein „Gift“ umwandle, ein Mechanismus, welcher dem durch Friedberger supponierten Abbau der Anaphylaktogene durch Ambozeptor und Komplement zu toxischen Spaltprodukten weitgehend entsprechen würde. So dachten Wolff-Eisner, Römer, Sahli u. a., das Tuberkulin erzeuge ein Antituberkulin, welches nach Art eines Lysins das ungiftige Antigen in die eigentliche Giftsubstanz, das „lysierte Tuberkulin“ (Sahli) umsetzt. Die Schwierigkeit bestand für alle diese Theorien darin, daß der Antikörper, der das Tuberkulin auch *in vitro* giftig macht, so daß die Mischung auf den normalen Körper wie Tuberkulin auf den tuberkulösen wirkt, unbekannt blieb; man entdeckte nur Serumstoffe, welche Tuberkulin neutralisieren. Aber darin lag kein Grund, die Beziehungen zur Anaphylaxie zu leugnen; denn hier lagen ja die Dinge zur Zeit der humoralen Lehre nicht anders. Vom Standpunkte der jetzt herrschenden Auffassung vom zellulären Ablauf der anaphylaktischen Prozesse erscheint es nicht merkwürdig, daß das Gemisch von Antigen und Antikörper kein „Gift“ liefert resp. keine anaphylaktischen Störungen auslöst und man hätte daher in erster Linie zu prüfen, ob diese für die Anaphylaxie fruchtbare Wandlung der Ansichten nicht auch für die Tuberkulinüberempfindlichkeit nutzbar gemacht werden kann. Dann bleibt jedoch noch immer ein Hindernis zurück. Bei der Anaphylaxie wird der Organismus durch die Vorbehandlung mit dem Antigen sensibilisiert, während die Hyperergie gegen Tuberkulin nur durch ein Agens mit derselben Leichtigkeit und Regelmäßigkeit hervorgerufen werden kann und das ist die **tuberkulöse Infektion**.

Wie wirkt also die tuberkulöse Infektion? Die bloße Anwesenheit der Bazillen kann nicht den entscheidenden Faktor darstellen, sondern nur bestimmte, von den Bazillen ausgehende Wirkungen. Schon R. Koch hat betont, daß Meerschweinchen erst 3—6 Wochen nach der Infektion für Tuberkulinversuche geeignet sind und die Notwendigkeit dieses Intervalles geht auch aus neueren Arbeiten hervor.

Krause zeigte (1916), daß die Kutanreaktion mit wässerigen Tuberkelbazillenextrakten 11—18 Tage nach der Infektion positiv wird, wobei es irrelevant war, ob man das Tier mit einem virulenten oder einem fast avirulenten Stamm geimpft hatte; dagegen erhielt man bei der Probe mit Extrakten aus sehr virulenten Bazillen früher ein positives Ergebnis, so daß diese einen empfindlicheren Indikator für die beginnende Hypersensibilität darstellten. Krause hebt hervor, daß die mit dem minder virulenten Stamm inokulierten Tiere bisweilen anscheinend normale Lymphknoten hatten, in denen Tuberkel nicht nachgewiesen werden konnten, gibt aber zu, daß die charakteristischen Gewebsveränderungen vielleicht nur übersehen wurden. H. Selter bekam 18—36 Tage nach subkutaner, intraperitonealer oder intravenöser Injektion von 100—10 000 lebenden Bazillen positive Kutanreaktionen; waren aber die Bazillen abgeschwächt, so konnte die Reaktion bis zu 10 Wochen negativ bleiben, obwohl tuberkulöse Organveränderungen vorlagen, was im Widerspruch zu Krause steht. Mit sehr kleinen Bazillennengen geimpfte Tiere zeigten entweder (trotz effektiver tuberkulöser Infektion) keine Kutanreaktion oder die Resultate wurden erst nach 3,5, ja 8½ Monaten positiv. Auch andere Autoren stimmen darin überein, daß der Termin des Positivwerdens der Hautreaktion von der Menge der eingespritzten Bazillen beeinflußt wird; je mehr man injiziert, desto rascher zeigt sich die Hypersensibilität der Haut. Durch große Infektionsdosen kann man die „anteallergische Periode (Debré, Paraf und Dautrebande) auf 6 Tage herabdrücken, durch minimale beträchtlich verlängern (beim Rinde bis auf 56 Tage), ein Verhalten, welches auch Römer und Joseph, Onaka, Hamburger und Toyokufu beschrieben haben und das an die verlängerte Inkubation der Anaphylaxie

nach der Sensibilisierung mit kleinsten Antigenquanten (Doerr und Russ) sowie an die analogen Erscheinungen bei der Immunisierung mit kompensierten Toxin-Antitoxingemischen (Löwenstein und Busson) erinnert. Das Intervall zwischen der Inokulation abgetöteter Tuberkelbazillen und dem Eintritt der lokalen Überempfindlichkeit schwankt nach Bessau auch bei annähernd gleicher Dosierung erheblich; es beträgt zwar meist 2—3 Wochen, kann aber gelegentlich 4 Monate dauern, bewegt sich also auffallenderweise innerhalb derselben weit auseinanderliegenden Extreme wie sie bei Infektionen beobachtet werden.

Beim Menschen hält Löwenstein nach den Angaben von Binswanger, Schreiber und Behrends 8 Wochen für die mindeste Inkubationsdauer „derjenigen Veränderungen, welche für das Zustandekommen der Tuberkulinreaktionen Voraussetzung sind“. Welche Veränderungen sind das nun?

Eine Sensibilisierung normaler Gewebszellen durch ein von den lebenden Bazillen sezerniertes oder durch zerfallende Tuberkelbazillen freiwerdendes Tuberkulin kann nicht die alleinige Ursache sein, da das normale Tier oder der normale Mensch nicht hypersensibel wird, wenn man ihm Tuberkulin einmal oder selbst mehreremal injiziert. Da der Tuberkelbazillus eine typische Zellwucherung mit eigenartigen Zellen und von charakteristischem Aufbau hervorruft, hat man diese für den essentiellen Faktor gehalten und in der verschiedensten Weise mit der geänderten Reaktivität in Konnex gebracht (Koch, Babes, Mathes, Ehrlich, Wassermann und Bruck). Schließlich verdichtete sich die herrschende Ansicht zu dem Satz: „Ohne Tuberkel keine Tuberkulinüberempfindlichkeit“¹⁾. Man berief sich dabei auf die schon von R. Koch nachdrücklichst betonte Tatsache, daß tuberkulöses Gewebe auf Tuberkulinzufuhr weitaus am intensivsten reagiert (Herdreaktion); weiters auch auf die vielen negativen Versuche, die Tuberkulinüberempfindlichkeit passiv mit dem Serum tuberkulöser auf normale Tiere zu übertragen, Versuche, deren Ergebnis gegen einen humoralen, auf die Anwesenheit von Serumantikörpern basierten Prozeß sprach und die Annahme einer an oder in den Zellen ablaufenden Reaktion nahe legte. Die Tuberkulinüberempfindlichkeit geht auch von der Mutter nicht auf den Säugling über (Faludi), nach Römer und Köhler nicht einmal vom tuberkulösen Tier auf den normalen, parabiotischen Paarling.

Am stärksten wurde der histogene Charakter der Tuberkulinüberempfindlichkeit wohl von Wassermann und Bruck (1906) betont. Mit der Komplementablenkungsmethode versuchten sie in tuberkulös veränderten Geweben sowohl Tuberkulin als auch einen zugehörigen Antikörper nachzuweisen; da ihre Experimente ein positives Ergebnis hatten und da sie weiters feststellen konnten, daß im Serum von tuberkulösen Individuen bei der Behandlung mit Tuberkelbazillenpräparaten spezifische Ambozeptoren auftreten, welche sowohl mit Alttuberkulin als mit Bazillenemulsion Komplement fixieren, gründeten sie auf diese Ergebnisse folgende Theorie: Die spezifische Reaktion des tuberkulösen Organismus tritt ein, weil das injizierte Tuberkulin durch seinen im tuberkulösen Gewebe lokalisierten Antikörper der Zirkulation entzogen und gebunden wird. Infolge der Bindung komme es, wie überall, wo Ambozeptor, Antigen und Komplement zusammentreten, zu einer Einschmelzung von Eiweißsubstanzen, zu einer Verdauung, die auf die tuberkulösen Gewebsstrukturen

¹⁾ „There is no cutaneous hypersensitiveness without a focus (tubercle)“ (Krause).

(wegen der erhöhten Konzentration der eiweißverdauenden Faktoren des Blutes in diesen Parenchymen) übergreift. Bei diesem Eiweißerfall entstehen lösliche, pyrogene und toxische Stoffe. Daß der Antikörper gerade auf das tuberkulöse Gewebe beschränkt ist (wenigstens beim infizierten, nicht behandelten Menschen), wird so erklärt, daß das Antigen, das Tuberkulin durch Zerfall der Bazillen gerade in den tuberkulösen Herden frei wird und daß immer diejenigen Zellen die Antikörperproduktion übernehmen, welche mit dem Antigen zunächst in Kontakt geraten (Wassermann und Citron, Römer). Wird aber ein tuberkulöses Individuum mit Tuberkelbazillenpräparaten behandelt, dann treten die Antikörper auch frei im Serum auf, neutralisieren von außen zugeführtes Tuberkulin, bevor es an das antikörperhaltige tuberkulöse Gewebe herantreten kann, und stumpfen so seine Wirkung ab; solche Personen sind dann gegen Tuberkulin trotz ihrer Tuberkulose abgestumpft, reagieren nicht auf dasselbe. Die Theorie von Wassermann und Bruck vermochte sich keine allgemeine Anerkennung zu erringen, zum Teile wegen der gegen die experimentelle Begründung erhobenen Einwände, größtenteils aber wohl wegen der Dominanz humoraler Ideen auf allen Gebieten der Immunität. Sie birgt aber eine Reihe von Vorstellungen, die heute mit größerer Aussicht auf Erfolg erörtert werden können als seinerzeit. Daß man mit dem humoralen Prinzip bei der Tuberkulinüberempfindlichkeit nicht auskommt, ist gegenwärtig ziemlich allgemein anerkannt, so von Sahli, dem die Tuberkulinforschung in experimenteller und theoretischer Beziehung soviel zu verdanken hat, von Bessau und kürzlich auch von Neufeld, der entschlossen auf die Hypothese von Wassermann und Bruck zurückgreift und sie den befriedigendsten Erklärungsversuch des Tuberkulinphänomens nennt. Neufeld ist auch bestrebt, die Verbindung zwischen Tuberkulinempfindlichkeit und Anaphylaxie so enge zu gestalten, als das die zelluläre Theorie der Anaphylaxie ermöglicht. Aber es scheint mir, als ob man gerade in der letztgenannten Beziehung noch weiter gehen und Tatsachen mitberücksichtigen könnte, die noch immer nicht oder nicht genügend gewürdigt werden.

Einen mächtigen Rückhalt gewann die zelluläre Theorie der Tuberkulinallergie durch Bail, dem die passive Übertragung der allgemeinen Tuberkulinüberempfindlichkeit auf normale Meerschweinchen durch zerriebenes tuberkulöses Meerschweinchengewebe gelang. Da bei diesen Experimenten die ersten Krankheitssymptome stets dort auftraten, wo das tuberkulöse Gewebe deponiert wurde, und zwar ohne Rücksicht auf die Art der Zufuhr des Tuberkulins, nimmt Bail an, daß sich beim Zusammentreffen von tuberkulösem Gewebe und Tuberkulin ein giftiges Agens bildet, welches zunächst lokale Störungen (Entzündung) und sekundär eine unter Umständen letal verlaufende Allgemeinintoxikation bewirkt. Bessau akzeptiert diese Theorie und meint, es handle sich „biologisch“ um „anaphylaktisches Gift“; da er es aber für absolut gewiß hält, daß „die Tuberkulinüberempfindlichkeit nicht auf Antikörpern beruht“, liegt hier ein Widerspruch vor, der auf Grund der heutigen Kenntnisse unlösbar erscheint, da die Anaphylaxie zweifellos eine Antigen-Antikörperreaktion ist und „anaphylaktische Gifte“, wenn sie überhaupt existieren, nicht ohne Intervention von Antikörpern entstehen können.

In den Versuchen von Bail war es ziemlich gleichgültig, welches Intervall zwischen der Injektion des Organbreies und jener des Tuberkulins eingehalten

wurde (2—72 Stunden); man konnte anscheinend sogar die Reihenfolge umkehren, da eines der Meerschweinchen, welches zuerst 0,5 ccm Tuberkulin und 30 Minuten später 5 ccm tuberkulösen Organbrei intraperitoneal erhielt, schwere Symptome zeigte. Ob tatsächlich ein „Gift“ entsteht, müßte aber doch durch die vitro-Darstellung desselben geprüft werden. Die „lokale Anaphylaxie“ verhält sich ganz analog wie die von Bail in der Umgebung des übertragenen tuberkulösen Gewebsbreies erzielten Reaktionen und ist trotzdem vermutlich kein Effekt eines Giftes im pharmakodynamischen Sinne, sondern der Ausdruck der physikalischen Schädigung, welche die antikörperbeladene Zelle durch den plötzlichen Kontakt mit hohen Antigenkonzentrationen erfährt.

Aus Bails Versuchen ergibt sich nicht mehr, als daß die eine Komponente der Herdreaktion sowie der Allgemeinreaktion des tuberkulösen Individuums zellständig und daß sie in den durch die Infektion neugebildeten Geweben lokalisiert ist; die Gifthythese geht über den experimentellen Tatbestand hinaus. In der Erkenntnis der Zellständigkeit einer Reaktionskomponente dürfen aber wir einen wesentlichen Fortschritt erblicken; der durch Wolff-Eisner, Römer, v. Pirquet und Schick aufgestellten Theorie einer humoralen Antigen-Antikörperreaktion mit konsekutiver Giftbildung erscheint damit die Grundlage entzogen, die ja schon früher durch die Unmöglichkeit der passiven Übertragung der Tuberkulin- und Trichophytinüberempfindlichkeit mit dem Serum der hypersensiblen Menschen und Tiere (Bail, Bloch und Massini, Seligmann und Klopstock) stark erschüttert war.

Im Lichte des Bailschen Versuches versteht man nunmehr auch das Wiederaufflammen von abgelaufenen Reaktionen der Haut tuberkulöser Individuen, denen man erneut Tuberkulin injiziert. An der Stelle der Lokalreaktion entwickelt sich bekanntlich ein Gewebe von der typischen Struktur des Tuberkels (Klingmüller, Bandler und Kreibich, Daels, Zieler u. a.); nach der durch Bail gesicherten Voraussetzung müssen diese Zellgruppen die Reaktionskomponente enthalten und müssen daher auf das in der Blutbahn kreisende Tuberkulin genau so reagieren wie eine lupöse Partie der Haut oder ein tuberkulöser Herd in der Lunge. Die „wiedergeweckten“ Lokalreaktionen entsprechen somit, wie das Bessau klar auseinandersetzt, völlig den Herdreaktionen, eine Ansicht, die auch Coca, ohne Bessau zu zitieren, äußert. Ist dies richtig, dann müßte das Bailsche Versuchsschema auch mit dem Gewebe von Papeln positive Ergebnisse liefern; diese Probe aufs Exempel brachten die interessanten Versuche von Fellner. Der genannte Autor überimpfte Papelsubstanzen (gewonnen durch Abschaben gut entwickelter Pirquetscher Papeln) teils allein, teils zusammen mit Alttuberkulin auf die Haut des Vorderarmes und plazierte zwischen die beiden Impfstellen die angewendete Tuberkulinkonzentration als Kontrolle. Diente ein gegen Tuberkulin anergisches Individuum als Empfänger, so trat an der kutanen Insertionsstelle von Papelsubstanz plus Tuberkulin eine deutliche positive Reaktion auf; war der Empfänger bereits tuberkulinüberempfindlich, dann äußerte sich der Effekt der Papelsubstanz in der Weise, daß an sich wirksame Tuberkulinkonzentrationen verstärkt, unterschwellige in wirksame oder stark wirksame verwandelt wurden. Blut oder Serum zeigte nicht die Eigenschaften der Papelsubstanz; letztere allein gab gleichfalls keine deutlichen Ausschläge oder höchstens geringe Reaktionen (die vielleicht durch

die intrakutane Kontrollinsertion von Tuberkulin in der Nachbarschaft ausgelöst wurden).

Fellner bezeichnet die am tuberkulösen Gewebe haftende Komponente als Prokutin und vindiziert derselben im Anschlusse an ältere Vorstellungen von Wolff-Eisner, Römer und Sahli die Natur eines lytischen Ambozeptors, stellt sich also in Widerspruch zu Bessau, der Antikörper als kausales Moment apodiktisch ausschließt. Sieht man sich unter den neueren Experimentalergebnissen nach einer auf zytolytischen Ambozeptoren beruhenden Versuchsanordnung um, welche in den sonstigen Versuchsfaktoren wie auch im Effekt die Resultate von Bail und Fellner widerspiegelt, so präsentiert sich eine in diesem Zusammenhange sehr wertvolle Beobachtung von Pribram und Pulay. Läßt man Kaninchenhirnemulsion $\frac{1}{2}$ Stunde bei 37°C mit dem Serum eines mit Kaninchenhirn immunisierten Pferdes stehen und injiziert das Gemisch einem Meerschweinchen oder einer Maus subkutan, so kommt es nicht nur an der Injektionsstelle zu heftigen Entzündungen, sondern auch zu Allgemeinsymptomen, die innerhalb 24 Stunden den Exitus der Versuchstiere herbeiführen. Die klinischen Erscheinungen gleichen also ebenso wie die im Bailschen Schema den bei tuberkulösen Meerschweinchen durch subkutane Tuberkulininjektion ausgelösten Wirkungen. Eine Differenz gegenüber der Versuchsanordnung von Bail wäre nur durch den Umstand gegeben, daß bei Pribram und Pulay die Zellelemente das Antigen enthielten, während im Falle der Richtigkeit der von Fellner vertretenen Hypothese der supponierte Tuberkulin-Ambozeptor zellständig sein müßte, eine Differenz, die im Hinblick auf die Umkehrbarkeit der anaphylaktischen Antigen-Antikörperreaktionen nicht als wesentlich gelten kann.

Welcher Art sind nun diese Prokutine? Anaphylaktische Antikörper vom gewöhnlichen Typus wird man nicht für wahrscheinlich halten, schon wegen der chemischen Beschaffenheit der gereinigten Tuberkuline, die eine merkwürdige Mittelstellung zwischen Toxinen und typischen Anaphylaktogenen einnehmen, dann aber auch wegen der äußerst geringen oder fehlenden Antigenwirkung des Tuberkulins auf den normalen Organismus. Eines der wichtigsten Kriterien aller bekannten Antikörper und ihrer zugehörigen Antigene liegt in ihrem gegenseitigen Neutralisationsvermögen, in ihrer Fähigkeit, die biologische Wirkung des spezifischen Antagonisten aufzuheben, *in vivo* und *in vitro*. Nun vermag man in der Tat das überempfindliche tuberkulöse Gewebe durch systematische Tuberkulinzufuhr zu desensibilisieren und einen Zustand herbeizuführen, den man in irreführender und präjudizierlicher Weise Tuberkulinimmunität nennt. Aber dieser Vorgang würde an sich noch nicht autorisieren, die zellständige Reaktionskomponente unter dem Bilde eines Antikörpers vorzustellen. Wir brauchen für die Aussage im Sinne von Fellner noch eine *vitro*-Reaktion, die am einfachsten in der Art ausgeführt werden könnte, daß man Tuberkulin durch tuberkulöses Gewebe bindet. Gerade hier bestehen leider große Lücken. Löwenstein und Pickert stellten jedoch im Serum von mit Tuberkulin intensiv behandelten Patienten, dann auch im Serum von unbehandelten, schweren und lange bestehenden Lungentuberkulosen besondere Stoffe, die „Antikutine“, fest, welche das Tuberkulin *in vitro* tatsächlich, allerdings nur partiell neutralisieren. Löwenstein beging nur den Fehler, daß er diese „Antikutine“ als Antitoxine betrachtete; er war erstaunt, daß es weder ihm

noch Arloing glückte, ein Serum zu gewinnen, welches tuberkulöse Meer-schweinchen vor der tödlichen Tuberkulindosis schützte. Dieser Mißerfolg wird selbstverständlich, wenn man sich erinnert, daß Tuberkulin ganz atoxisch ist, daß daher die neutralisierende Wirkung der Antikutine keinen antitoxischen Effekt darstellen kann. Es gibt aber auch andere neutralisierende Immunitätsreaktionen. Ich habe zuerst in Gemeinschaft mit Moldovan gezeigt, daß die sensibilisierenden Eigenschaften eines artfremden Proteins in vitro durch Zusatz von Antikörper aufgehoben werden können und neuerdings (mit Berger) festgestellt, daß man die schockauslösende Funktion auf diesem Wege gleichfalls auslöschen oder reduzieren kann. Die frühere Auffassung, daß die Anaphylaktogene durch ihre Antikörper in vitro nicht neutralisierbar sind, ist falsch und läuft allen Begriffen von Antigen und Antikörper zuwider. Es könnte daher bei der Neutralisation des Tuberkulins durch Antikutin ein analoger Vorgang vorliegen; das Antikutin würde dann einem anaphylaktischen Antikörper in vielen Beziehungen ähneln und wäre nichts anderes als freies, im Blute zirkulierendes Prokutin oder richtiger Antituberkulin, wie es in zellständiger Form nicht nur in der Papelsubstanz, sondern in jedem tuberkulösen Gewebe vorkommt. Unter diesen Voraussetzungen ließe sich natürlich ein tuberkulöses Meerschweinchen durch ein vorgespitztes Antituberkulinserum gegen Tuberkulin nicht schützen, sondern nur sensibilisieren, da Verhältnisse vorliegen würden wie bei der passiven Anaphylaxie.

Es ist nicht zu verkennen, daß die zelluläre Theorie der Anaphylaxie einerseits, die Versuche von Löwenstein und Pickert, Bail, Fellner über die Tuberkulinüberempfindlichkeit andererseits eine bedeutende Annäherung unserer Vorstellungen über den Mechanismus beider Phänomene zuwege gebracht haben oder doch bringen werden; denn vorläufig ist die zelluläre Theorie der Anaphylaxie, obwohl besser fundiert als irgend eine andere Hypothese, in der deutschen Literatur nicht so allgemein anerkannt ¹⁾, wie das bei objektiver Würdigung des experimentellen Tatbestandes der Fall sein müßte. Merkwürdig ist aber, daß sogar Coca, der selbst am Ausbau dieser Theorie beteiligt war und ganz auf ihrem Boden steht, eine so enge Verwandtschaft zwischen Anaphylaxie und Idiosynkrasie annimmt, während er die Beziehungen der Anaphylaxie zur Tuberkulinüberempfindlichkeit nicht anerkennt. Wie die Dinge jetzt liegen, wäre der entgegengesetzte Standpunkt richtiger; denn die Tuberkulinüberempfindlichkeit repräsentiert wie die Anaphylaxie eine erworbene Hypersensibilität gegenüber einem für das normale Individuum blanden Stoff, der doch zu den Antigenen, wenn auch nicht zu den typischen Anaphylaktogenen zählt, und sie beruht wie die Anaphylaxie auf einer Reaktion zwischen zwei Faktoren, von denen der eine zellständig ist. Co cas inkonsequente Auffassung kam so zustande, daß er alle Merkmale, welche Anaphylaxie und Idiosynkrasie miteinander gemein haben, in der Abstraktion der „wahren Überempfindlichkeit“ zusammenschweißte und jede durch irgendeine Eigenschaft von diesem Begriff abweichende Reaktionsform für einen ganz heterogenen, seitabstehenden biologischen Vorgang erklärte, ohne zu untersuchen, ob die abweichende Eigenschaft als wesentlich angesehen werden darf oder nicht. Im Falle der Tuberkulinüberempfindlichkeit war die Veranlassung zur Abspaltung der Umstand, daß die Symptome

¹⁾ Vgl. die Darstellungen von Friedberger, Loewit-Bayer u. a.

derselben bei verschiedenen Tierspezies gleich sind; abgesehen von den schon an anderer Stelle erörterten Bedenken gegen die Stichhaltigkeit dieses Einwandes ist die klinische Uniformität der Tuberkulinüberempfindlichkeit im Sinne der zellulären Anschauungen selbstverständlich, da eben nur tuberkulöses Gewebe mit dem Tuberkulin abreagiert, während sich die schädliche Reaktion bei der akuten Anaphylaxie des Meerschweinchens an der glatten Bronchialmuskulatur, bei jener des Hundes an den Gefäßen der Leber und der Baueingeweide, beim Kaninchen an der Ringmuskulatur der Lungenarteriolen abspielt. Dabei kann aber der Mechanismus der Tuberkulinüberempfindlichkeit dem der Anaphylaxie, wie sich herausstellt, doch sehr ähnlich sein.

Wenn Tuberkulinüberempfindlichkeit und Anaphylaxie nicht noch vollständiger zur Deckung gebracht werden können, sondern trotz der suggestiven Analogien in wichtigen Beziehungen divergieren, so sind die Ursachen in der Besonderheit des Tuberkulins als Antigen und der sich daraus ergebenden Art seiner Antikörper zu suchen. Das Tuberkulin ist kein Präzipitinogen wie die klassischen anaphylaktischen Antigene. Es ist ein Antigen, auf welches anscheinend die normalen Gewebszellen gar nicht mit Antikörperbildung reagieren, sondern nur veränderte oder neugebildete Elemente, die Zellen des Tuberkels. Die Entstehung der neuen Gewebsstrukturen erfolgt unter normalen Bedingungen in der Umgebung lebender und proliferierender Mikroben, wahrscheinlich infolge des durch ihre Sekretions- oder Zerfallsprodukte bedingten Reizes. Wenigstens steht fest, daß sich tuberkulöses Gewebe auch dann entwickelt, wenn nicht lebende Tuberkelbazillen mit den Organparenchymen in Wechselbeziehung treten, sondern irgendein unbelebtes, spezifische Bazillensubstanzen enthaltendes Produkt. So erzeugt Tuberkulin beim tuberkulösen Menschen die tuberkulös strukturierte Papel. Aber auch beim normalen Tier kann man durch abgetötete, verschiedenartig behandelte Bazillen oder durch Extrakte aus Bazillen tuberkulöse Gewebsneubildung auslösen (C. Sternberg, Dominici und Ostrowsky, v. Behring, Strauß und Gamaleia, Krompacher, Bessau, Ungermann u. v. a.). Allerdings sind offensichtlich lebende den abgetöteten Bazillen und diese dem Tuberkulin überlegen und der bereits tuberkulös infizierte Körper reagiert rascher und leichter mit der Entstehung der tuberkulösen Strukturen, eine erhöhte Bereitschaft, die z. B. in der histologischen Reaktivität der Haut des Tuberkulotikers auf Tuberkulin zutage tritt.

Die durch das tuberkulöse Gewebe erzeugten Antituberkuline scheinen die Tendenz zu haben, zum großen Teile an ihren Produktionsstätten zu verharren. Denn gerade das tuberkulöse Gewebe gibt die Überempfindlichkeitsreaktion und die passiven Übertragungen der Hypersensibilität glückten bisher einwandfrei nur mit dem tuberkulösen, nicht aber mit dem histologisch unveränderten Organparenchym der tuberkulösen Tiere und Menschen (Bail, Fellner). Dieses Zellständigbleiben der produzierten Antikörper wäre nicht absolut neu und würde einfach ein Pendant zur aktiven Anaphylaxie ohne zirkulierenden Serumantikörper darstellen. Daß aber doch auch die „Antituberkuline“ ins Blutplasma abgestoßen werden können, scheinen die Antikutine von Löwenstein und Pickert zu beweisen; vielleicht ist dieser Vorgang sogar ganz gesetzmäßig und entzieht sich nur deshalb meist dem Nachweise, weil die freien Antituberkuline leicht und in großen Mengen wieder durch tuberkulöse Parenchyme verankert

werden, in der Art, wie etwa die anaphylaktischen, passiv zugeführten Antikörper eine Bindung an das Gewebe normaler Tiere erfahren.

Die Hypothese, daß nur die durch die Infektion veränderten oder neugebildeten Zellen Antikörper (vielleicht solche besonderer Art) zu bilden vermögen, die dann zellständig bleiben, wäre nicht nur für die Tuberkulose, sondern auch für eine ganze Schar anderer Infektionskrankheiten wichtig und würde mit einem Schlage mehrere Tatsachen unserem Verständnis näher rücken. So die Erscheinung, daß bei der Tuberkulose wie bei der Lues die Immunität mit der Heilung erlischt, vor allem aber die immer mehr anerkannte Beobachtung, daß Infektionen stark und oft auch nachhaltig immunisieren, während sich durch bloße Einwirkung des Erregereiweißes (abgetötete Mikroben) auf den normalen Organismus entweder gar kein Schutz oder nur eine minimale Resistenz erreichen läßt. Schon jetzt gibt es genug Erfahrungen, die in diesem Sinne verwertbar sind und für die Überlegenheit der Infektion über die Antigenfunktion sprechen.

Nach Krause, Fleishner, Meyer und Shaw kann man durch Tuberkuloprotein keine kutane Überempfindlichkeit gegen Tuberkulin erzeugen. Ebenso läßt sich bei Meerschweinchen durch Injektion von abgetöteten Typhus- oder Abortusbazillen oder aus denselben dargestellten Extrakten keine kutane Hypersensibilität hervorrufen, obwohl die Tiere Agglutinine im Serum haben und ausgesprochen anaphylaktisch werden; nur mit lebenden Bakterien infizierte Meerschweinchen geben positive Hautreaktionen. (Bessaus Versuche mit schonend abgetöteten Bazillen widersprechen der Hypothese nicht, da eben die tuberkulösen Zellen („Tuberkulozyten“) in diesen Fällen gebildet wurden). Immunisierung mit abgetöteten Pneumo- oder Streptokokken regt meist keine Agglutininbildung beim Kaninchen an, sondern gewöhnlich nur die Infektion mit den lebenden Keimen. Doch ist hier nicht der Ort, um die bedeutsamen Konsequenzen, die sich aus einer derartigen Erweiterung der zellulären Theorie der Anaphylaxie ergeben, zu diskutieren.

Die Negation von Antikörpern bei der Tuberkulinüberempfindlichkeit (Bessau) bietet erkenntnistheoretisch keine Vorteile. Bessau meint, daß alle Antikörpertheorien die Erklärung dafür schuldig bleiben, warum sich bei der Lokalreaktion tuberkulöses Gewebe bildet. Er hält die Lokalreaktion für den Effekt einer Wechselwirkung zwischen dem in loco gebildeten tuberkulösen Gewebe und dem applizierten Tuberkulin; diese Ansicht faßt die lange Latenzperiode der Lokalreaktionen als die zur Bildung der spezifischen histologischen Struktur notwendige Zeit auf und harmonisiert auch mit der Erfahrung, daß Hautstellen, an welchen bereits früher eine Lokalreaktion ablief, auf erneute Tuberkulinzufuhr beschleunigt und verstärkt reagieren. Sie gewährt aber keinen Aufschluß, warum die Haut des Tuberkulotikers im Gegensatze zu der des nicht-infizierten Individuums die tuberkulöse Struktur so prompt und bei Einwirkung minimaler Tuberkulinkonzentrationen entstehen läßt. Wenn Bessau sagt, die Lokalreaktion ist der Ausdruck des Vermögens, tuberkulöses Gewebe zu bilden, so liegt in dieser Formulierung nichts als eine Konstatierung des Tatbestandes. Es ist aber richtig, daß die primären Lokalreaktionen am Orte der Applikation des Tuberkulins den Antikörpertheorien Schwierigkeiten bereiten, falls man nicht annimmt, daß auch gewisse normale Gewebe durch zirkulierendes Tuberkulin aktiv oder durch zirkulierende Antikörper passiv sensibilisiert

werden können. Für die letztgenannte Möglichkeit würde der von R. Weil erbrachte Nachweis sprechen, daß der histologisch unveränderte Uterus tuberkulöser Meerschweinchen noch auf sehr hohe Tuberkulinverdünnungen maximal hyperergisch reagiert¹⁾, und die von W. Müller beobachtete Tatsache, daß die nicht histologisch veränderte Haut des Tuberkulotikers Tuberkulin zurückhält und so seine Allgemeinwirkung verhindert oder abschwächt.

Keinesfalls stellt die bloße Anwesenheit tuberkulöser Gewebe an irgendeiner Stelle des Organismus die zureichende Bedingung für die Hypersensibilität der Haut dar. Im Bailschen Experiment reagieren die mit tuberkulösem Organbrei vorbehandelten Meerschweinchen auf die Intrakutanprobe mit Tuberkulin negativ. Die Überempfindlichkeit der Haut entwickelt sich vielmehr allmählich, kürzere oder längere Zeit nach der Infektion oder nach der Einverleibung toter Tuberkelbazillensubstanz, muß also wohl auf einer Umstimmung der Zellen beruhen (Bloch und Massini, Krause, Bessau, Zinsser). Ob diese Umstimmung auf aktivem oder passivem Wege erfolgt, bleibt fraglich. Für die Trichophytien ist die erste Möglichkeit nach Bloch und Massini wahrscheinlicher, da die Transplantationsversuche und namentlich der jahrelange Fortbestand der kutanen Hypersensibilität diese Deutung nahelegen. Bei der Tuberkulose könnten aber doch andere Verhältnisse obwalten, da bei den Trichophytien die Haut ausnahmslos primär erkrankt, während sie bei der Tuberkulose nur in einem gewissen Prozentsatz der Fälle und zwar meist sekundär infiziert wird; Selter fand, daß Meerschweinchen, bei denen die tuberkulöse Infektion spontan ausheilt, bald aufhören, positive Kutanreaktionen zu geben, ein Verhalten, welches von der Trichophyтинüberempfindlichkeit abweicht und mehr an die Reaktivität des Luetikers erinnert.

Hier werden nur weitere experimentelle Untersuchungen forthelfen, bei denen sich möglicherweise manche der hier vorgetragenen Gedankengänge als Ausgangspunkte bewähren könnten, speziell wenn sie immer beide Antagonisten der Tuberkulinreaktionen berücksichtigen und nicht nur, wie das oft der Fall war, bloß den Antikörper ins Auge fassen. Auch das Antigen verdient bei diesem Problem volle Beachtung, schon zufolge seiner eigentümlichen Wirkung und Beschaffenheit. Der bereits erwähnte Gedanke von Landsteiner, daß das Tuberkulin ein „Hapten“, ein Stoff sein könnte, der spezifisch bindet, aber nicht immunisiert, muß festgehalten und weiter geprüft werden. Man muß untersuchen, ob dieses „Hapten“ nicht der Abkömmling eines Antigens ist, welches von den lebenden Bazillen produziert wird, das aber so labil ist, daß es bei der Abtötung der Mikroben in das „Hapten“ umgesetzt wird. Vielleicht liegt es zum Teile an der Art der Gewinnung des Tuberkulins und anderer Tuberkel-

¹⁾ Diese Angabe von Weil wurde durch eine Arbeit von H. Zinsser bestätigt, die mir nur im Referat zugänglich war. Zinsser fand jedoch, daß der Uterus der Meerschweinchen erst nach 3—6 Wochen (vom Momente der Injektion an gerechnet) auf Tuberkulinkontakt mit Kontraktionen reagiert, während die kutane Allergie viel früher, oft schon am 9. Tage entwickelt ist. Danach wäre es also nicht ohne weiters zulässig, die Sensibilisierung der Haut und des Uterus tuberkulöser Meerschweinchen auf den gleichen Vorgang zu beziehen. Dagegen spricht auch ein weiterer Befund Zinssers, der nach den Untersuchungsergebnissen von Baldwin, Krause, Thiele und Embleton (vgl. S. 108) vorauszusehen war: Mit Extrakten aus abgetöteten Bazillen vorbehandelte und gegen diese Extrakte anaphylaktisch gemachte Meerschweinchen gaben nie Kutanreaktionen, wohl aber erwiesen sich ihre Uteri im Daleschen Versuch als überempfindlich.

bazillenderivate, daß sie den normalen Organismus nicht mehr sensibilisieren können. Versuche von Mc Junkin deuten darauf hin, daß solche Erwägungen neue Aufschlüsse zu bieten vermögen.

Mc Junkin ging von dem Bestreben aus, das der Tuberkulinüberempfindlichkeit zugrundeliegende Antigen unter Vermeidung aller chemischen Veränderungen auf besonders schonendem Wege aus den Bazillen zu gewinnen. Er injizierte Meerschweinchen mit gut entwickelter Peritonealtuberkulose 20 ccm einer Suspension von virulenten Tuberkelbazillen. Die Tiere starben meist in 24 Stunden; das viszide, verdünnte Peritonealexsudat lieferte bei der Passage durch Berkefeldkerzen ein Filtrat, das bei normalen Meerschweinchen subkutan injiziert, nach 7—8 Tagen eine kutane Hypersensibilität hervorrief, also nach derselben Zeit wie die Infektion mit lebenden Bazillen. Die Filtrate von verschiedenen Exsudaten waren verschieden aktiv; Meerschweinchen mit stark positiver Tuberkulinreaktion lieferten die wirksamsten Filtrate. Mc Junkin nimmt an, daß die in den Filtraten enthaltenen Antigene durch die Einwirkung von tuberkulösem Gewebe auf die Bazillen gebildet werden, indem sich letztere dabei lösen, und beruft sich auf die (von vielen Seiten bestrittenen) Angaben von Kraus und Hofer über intraperitoneale Lyse von Tuberkelbazillen. Diese Deutung ist nicht klar; die Experimente (die durch Autopsien kontrolliert wurden) wären aber nachzuprüfen. Bemerkenswert ist ferner, daß nicht nur das filtrierte Peritonealexsudat, sondern auch filtrierte Exsudate aus den tuberkulösen Abdominalorganen und dem Wandbelag des Peritoneum parietale sensibilisierten.

Mir kam es hauptsächlich darauf an, zu zeigen, daß Idiosynkrasie, Anaphylaxie und Tuberkulinüberempfindlichkeit zu koordinieren, in ein einziges System einzubeziehen sind.

Ich halte es auch nicht für zweckmäßig, bei generellen Untersuchungen über diese Gruppe die antitoxische Immunität samt der Toxinüberempfindlichkeit ganz aus der Erwägung auszuschalten. Toxine sind Antigene, die durch ihre Antikörper genau so neutralisiert werden wie die Anaphylaktogene und die anaphylaktischen Versuchsanordnungen sind ebenso wie alle Experimente mit Toxinen lediglich in dieser Richtung orientiert. Wer die Anaphylaxie als eine Antigen-Antikörperreaktion definiert, kann ihre Zusammengehörigkeit mit Toxin-Antitoxinreaktionen nicht leugnen. Durch derartige Begrenzungen des Gesichtsfeldes werden wertvolle Fragestellungen erschwert. Die strenge Absonderung der antitoxischen „Immunität“ und der anaphylaktischen „Schutzlosigkeit“ bringt, weil sie die Antithese von nützlichen und schädlichen Zuständen involviert, teleologische Begriffe in die wissenschaftlichen Betrachtungen, die nicht förderlich sein dürften und nur dazu führen, spitzfindige Erörterungen über das gegenseitige Verhältnis von Immunität und Anaphylaxie, über den eventuellen Übergang der schädlichen in die nützliche Phase anzustellen, Erörterungen, die um so weniger Zweck haben, als die Verwendung des Wortes Immunität im Sinne von „Geschütztsein“ eine Bezeichnung ungleichartiger Vorgänge mit einem identischen Terminus zur Folge hat.

II. Anaphylaktogene.

a) Komplexe Anaphylaktogene.

Die im anaphylaktischen Experiment am meisten verwendeten Anaphylaktogene sind **artfremde Sera**. Blutsera enthalten aber bekanntlich mehrere Eiweißarten (Euglobuline, Pseudoglobuline, Albumine), welche durch ihre physikalischen, zum Teile auch durch ihre chemischen Eigenschaften differieren und durch fraktioniertes Aussalzen mit Ammonsulfat voneinander getrennt

werden können. Es fragt sich daher zunächst, ob jeder dieser Eiweißarten Antigenfunktionen zukommen und im bejahenden Falle, ob die Eiweißarten eines und desselben Serums identisch wirken oder ob sie verschiedene, mit besonderen Spezifitäten bekleidete Anaphylaktogene repräsentieren. Doerr und Russ stellten aus Rinder- und Pferdeserum durch fraktioniertes Aussalzen (bei $\frac{1}{3}$, $\frac{1}{2}$, $\frac{3}{4}$ und Ganzsättigung) vier Eiweißanteile her und fanden, daß die bei $\frac{1}{3}$ Sättigung ausfallende Fraktion am stärksten d. h. in den kleinsten Mengen sensibilisiert und Schock auslöst, daß dann sukzessive mit abnehmender Fällbarkeit die anaphylaktogenen Effekte sinken, bis schließlich die letzten, zwischen $\frac{3}{4}$ und Ganzsättigung aussalzbaren Eiweißanteile (Albumin) selbst in der Dosis von 0,1 ccm (auf das Vollserum berechnet) nicht mehr sensibilisieren und auch in großen Quantitäten beim präparierten Meerschweinchen keinen Schock hervorrufen. Nach diesen Ergebnissen, welche mit den Resultaten anderer Autoren (Kato) übereinstimmen, wären nur die Serumglobuline aktiv und jedes artfremde Serum somit als einheitliches Antigen zu betrachten. Es hat sich nun herausgestellt, daß diese Auffassung irrig ist. Doerr und Russ führten die intravenöse Reinjektion ca. 14 Tage nach der Präparierung der Meerschweinchen aus und bei Einhaltung eines so kurzen Intervalles erzielt man tatsächlich nur mit den Euglobulinen oder Pseudoglobulinen typische anaphylaktische Reaktionen; nimmt man jedoch die Probe erst nach Ablauf von 30—35 Tagen vor, so ändert sich das Bild: nun wirken die Albumine ebenfalls und zwar sehr kräftig. Diese wichtige, noch gar nicht bis zu ihren letzten Konsequenzen ausgebaute Erkenntnis verdanken wir Dale und Hartley, welche mit möglichst weitgehend gereinigtem Euglobulin, Pseudoglobulin und Albumin aus Pferdeserum arbeiteten. Sie sensibilisierten weibliche virginale Meerschweinchen subkutan und prüften die Hypersensibilität des Uterus nach Ablauf der Inkubation mit Hilfe der Daleschen Technik. Euglobulin, Pseudoglobulin und Albumin wirkten als Anaphylaktogene und erwiesen sich in einzelnen Fällen als streng spezifisch. So sensibilisierte Euglobulin bisweilen nicht gegen Pseudoglobulin und Albumin nicht gegen Euglobulin und wo ein Übergreifen zu konstatieren war, konnte der Grund in der doch nicht absoluten Reinheit der verwendeten Präparate gesucht werden. Die Erklärung des Widerspruches zu den Ergebnissen der früheren Autoren lag — wie schon bemerkt — in der Dauer der Latenzzeit; die Überempfindlichkeit gegen Albumin entwickelte sich weit langsamer als jene gegen Euglobulin, ja sie erreichte ihr Maximum anscheinend erst, wenn die Euglobulinanaphylaxie bereits abzulassen anfang.

An der **Pluralität der Antigene in jedem einzelnen Serum** kann also gar nicht gezweifelt werden; sie erscheint durch die Spezifität der Fraktionen bewiesen und bildet ein Pendant zu der Existenz mehrerer spezifischer Eiweißantigene im Hühnerei, in der Kuhmilch und in den Samen verschiedener höherer Pflanzen (Wells, Wells und Osborne).

Weniger sicher ist es, ob man sich auf Grund des von Dale und Hartley mitgeteilten Tatbestandes entschließen darf, in Hinkunft kurzfristige und langfristige Anaphylaktogene zu unterscheiden. Die Differenz der Inkubation fanden Dale und Hartley nur dann deutlich markiert, wenn die Meerschweinchen mit 0,1 ccm Vollserum sensibilisiert wurden; verwendete

man aber 0,001 g Albumin zur Präparierung, so reagierten die Tiere zwar noch nicht nach 10, wohl aber schon nach 17 Tagen auf die intravenöse Reinjektion von 0,001 g Albumin mit dem klassischen, letal verlaufenden Schock. Da es Dale und Hartley unterließen, das Euglobulin und das Albumin hinsichtlich ihrer sensibilisierenden und schockauslösenden Wirkung, wie auch in bezug auf ihre Inkubation in exakten, quantitativ abgestuften Reihenversuchen zu vergleichen, wird die Deutung ihrer Angaben einigermaßen erschwert. Es ist längst bekannt, daß man eine Verlängerung des präanaphylaktischen Stadiums durch Verminderung der sensibilisierenden Antigenquantität erhält, mag das Antigen nun artfremdes Serum, Insekteneiweiß oder irgendein anderes Protein sein. Analoge Verzögerungen der Antikörperproduktion beobachtet man übrigens auch bei der antitoxischen Immunität (Löwenstein und Busson), bei der Tuberkulinüberempfindlichkeit usw., so daß hier ein Gesetz von weitem Geltungsbereich vorliegt. Es wäre somit ganz gut möglich, daß auch die Albuminanaphylaxie rascher ihrem Maximum zustrebt, wenn man nur mit genügenden Mengen Albumin präpariert, und daß die lange Latenzperiode nicht diesem Anaphylaktogen als solchem anhaftet. Daß ein Milligramm Euglobulin in kürzerer Zeit hochgradig sensibilisiert als ein Milligramm Albumin, könnte in diesem Sinne derart interpretiert werden, daß Euglobulin als Antigen intensiver wirkt als Albumin und daß daher die Verlängerung der Inkubation erst bei stärkerer Reduktion der sensibilisierenden Antigendosis in Erscheinung treten kann. Euglobulin wäre mit anderen Worten (auf das Trockengewicht bezogen) biologisch aktiver, es wäre ein kräftigeres Antigen als Albumin. Ob diese Auffassung richtig ist, müßte sich besonders dann zeigen, wenn man die Meerschweinchen nicht mit den einzelnen Eiweißfraktionen sensibilisiert, sondern wenn man gleiche Gewichtsmengen Globulin und Albumin simultan injiziert, wenn man nach dem bekannten Ausdruck von Benjamin und Witzinger eine „Konkurrenz der Antigene“ im selben Organismus veranstaltet. Benjamin und Witzinger beobachteten, daß bei gleichzeitiger Präparierung mit 1,0 ccm Pferdeserum und 0,01 ccm Rinderserum die Hypersensibilität gegen Rindereiweiß in ihrer Entwicklung verzögert und in ihrer Intensität abgeschwächt wird, so als ob die 100fach größeren Dosen Pferdeserum die Produktionsstätten der Antikörper derart in Anspruch nehmen würden, daß sie für den Reiz der kleineren Menge eines zweiten Antigens nicht empfänglich sind. Diese Angaben wurden später unter Verwendung anderer Antigene (Pferde- und Hundeserum) von J. H. Lewis vollinhaltlich bestätigt und im Sinne der Ehrlichschen Theorie so gedeutet, daß das an Menge dominierende Antigen die Rezeptoren der antikörperbildenden Zellen vollständig okkupiert und keine Haftpunkte für das andere übrig läßt. Indes waren hier nur quantitative Differenzen im Spiele; man kann sich vorstellen, daß qualitative Unterschiede, wie sie vielleicht zwischen Globulin und Albumin existieren, größere Ausschläge geben. In der Tat war nach Dale und Hartley die Sensibilisierung mit Vollserum (das man, falls es von normalen Tieren stammt, grob genommen als ein Gemisch gleicher Teile Globulin und Albumin betrachten darf) ganz besonders geeignet, die Maxima der Euglobulin- und der Albuminanaphylaxie weit auseinander zu rücken; solche Tiere reagierten auf Euglobulin nach 14 Tagen mit akutem Exitus, auf Albumin erst nach 28—35 Tagen. Bei der Präparierung mit den isolierten Spezialproteinen war die Dauer der präanaphylaktischen

Perioden, soweit dies aus den Versuchsprotokollen hervorgeht, auch nicht annähernd so verschieden.

Mag nun die endgültige Erklärung nach dieser oder jener Seite neigen, jedenfalls beleuchten die Mitteilungen von Dale und Hartley manche bisher nicht ganz verständliche Versuchsergebnisse und klinische Beobachtungen.

Präpariert man z. B. Meerschweinchen mit 0,01 ccm Rinderserum und prüft man schon nach 14 Tage den Grad der Überempfindlichkeit, so erweisen sich die Tiere gegen Vollserum genau so hypersensibel als gegen das im Vollserum enthaltene Euglobulin; die Dosis letalis minima ist für Vollserum nicht größer, weil eben nach 14 Tagen nur die Euglobulinanaphylaxie vorhanden ist, so daß lediglich das Euglobulin des Vollserums an der schockauslösenden Reaktion partizipiert.

Ferner: Beim Menschen folgen bisweilen auf eine einzige Seruminjektion zwei Anfälle von Serumkrankheit (Swift, Mackenzie), ja es existieren zuverlässige Berichte (Goodall, Axenow, Netter und Cosmovici) über drei oder sogar vier voneinander deutlich abgesetzte Exanthemperioden. Unter 683 Fällen von Serumkrankheit, die Axenow zusammengestellt hat, zeigten 10% eine dreifache, 2,3% eine vierfache Hauteruption. Auf Grund der Tatsache, daß artfremde (Pferde-) Sera mehrere, mit besonderen Spezifitäten bekleidete Eiweißantigene enthalten, und mit Rücksicht auf ihre Beobachtungen über die verschiedene Inkubation der Anaphylaxie nach der Sensibilisierung mit Euglobulin und Albumin nehmen Dale und Hartley an, daß diese „fraktionierte“ Serumkrankheit einfach dem sukzessiven Manifestwerden der Hypersensibilität gegen die einzelnen Spezialproteine des Pferdeserums entspricht. Damit stimmt überein, daß die „Rückfälle“ der Serumkrankheit ausbleiben, wenn man zur antitoxischen Therapie nicht Vollserum, sondern die nach der Methode von Atkinson-Gibson konzentrierten Serumpräparate verwendet, welche nur die Pseudoglobuline der Vollsera enthalten (Park und Throne, Coca). Von 1519 mit dem Atkinson-Gibsonschen Präparate injizierten Fällen zeigten 129 die Symptome der Serumkrankheit, bei keinem einzigen stellte sich jedoch ein Rezidiv des Exanthems ein (zit. nach Coca).

Es stellt sich also heraus, daß die anaphylaktischen Experimente mit artfremdem Serum keine einfachen Vorgänge, sondern Interferenzphänomene repräsentieren, deren komplexe Struktur zur Zeit noch gar nicht abgeschätzt werden kann. Abgesehen davon, daß eine Vielheit von Antigenen interveniert und daß der zeitliche Ablauf der Antikörperproduktion für jedes Antigen an sich oder infolge gegenseitiger Beeinflussung ein anderer ist, kommt noch ein Umstand hinzu, auf den Doerr und Berger die Aufmerksamkeit lenkten. Das anaphylaktogene Vermögen des Blutserums einer Tierart, ja eines Individuums ist keine Konstante, sondern schwankt innerhalb beträchtlicher Grenzen. Insbesondere sind verschiedene Eingriffe wie z. B. die parenterale Zufuhr von Proteinen, die Immunisierung mit Toxinen imstande, sowohl die sensibilisierende wie die schockauslösende Kraft ¹⁾ des Blutserums auf das 5—20fache der Norm zu steigern. Doerr und

¹⁾ Die Titration der beiden anaphylaktogenen Funktionen erfolgte im aktiv anaphylaktischen Experiment. Das Intervall zwischen Sensibilisierung und Reinjektion belief sich auf 21 Tage, war also derart bemessen, daß nach den Ergebnissen von Dale und Hartley nur die Globulinanaphylaxie das Resultat beeinflussen konnte.

Berger zeigten, daß diese Veränderungen von einer Erhöhung des Gesamteiweißgehaltes der Sera, namentlich aber von einer ansehnlichen Vermehrung der Globuline begleitet werden, und machen letztere für die Steigerung der Antigenfunktionen verantwortlich. Da die Globulinzunahme in vielen Fällen ohne Albuminabnahme vor sich ging und da andere Male die Größe der Globulinvermehrung die Albuminreduktion weit übertraf, konnte es sich nicht einfach um einen Umsatz von Albumin in Globulin handeln, sondern es mußte wenigstens zum Teile der absolute Gehalt des Blutplasmas an artspezifischem Serumglobulin gesteigert worden sein. Daß diese Steigerung gerade dann erfolgt, wenn blutfremde Eiweißstoffe parenteral einverleibt werden, erweckt bei teleologischer Betrachtung den Eindruck eines regulatorischen Vorganges. Die Angaben von Doerr und Berger über die Oszillationen des Gesamteiweißgehaltes, über die absolute Globulinvermehrung und die Verschiebung des Verhältnisses von Globulin und Albumin stehen in Einklang mit einer Fülle älterer und neuerer Untersuchungsergebnisse (Ledingham, Banzhaf und Gibson, Atkinson, Seng, Joachim, E. P. Pick, Moll, Reitstötter, Hurwitz und Meyer, Meyer, Hurwitz und Taussig, Robertson, Langstein und Mayer, Glaessner, Cervello, Breinl u. v. a.). Insbesondere hat L. Moll 1904 in sehr genauen Untersuchungsreihen festgestellt, daß mit Pferdeserum, Ziegenserum, Milch, Kasein, Witte-Pepton, Gelatine subkutan injizierte Tiere das Phänomen der Globulinvermehrung ganz gesetzmäßig darbieten, wobei sich aber in Molls Versuchen der Gesamt-Eiweißgehalt nicht erhöhte; Moll hielt daher eine bloße Transformation von Albumin in Globulin für das wahrscheinlichste, um so mehr als es ihm gelang, auch in vitro reines kristallisiertes Albumin unter bestimmten Bedingungen (Reaktion, Temperatur) in einen Eiweißkörper umzusetzen, welcher chemisch und physikalisch völlig einem Globulin entsprach. Diese Auffassung trifft jedoch nicht zu; nicht nur die Ergebnisse von Doerr und Berger, sondern auch die zahlreichen Messungen von Meyer, Hurwitz und Taussig lassen erkennen, daß nicht jedes Globulinplus, welches im Laufe einer Infektion, einer Immunisierung mit Toxinen oder mit abgetöteten Bakterien, einer länger fortgesetzten systematischen Zufuhr blutfremder Proteine usw. auftritt, von präexistentem und umgewandeltem Albumin herrühren kann. Die Überführung von Albumin in Globulin im Reagenzglas ist allerdings leicht durchführbar und mit der Methode von Nägeli und Rohrer einfach nachzuweisen; aber dieses Globulin ist doch ein ganz anderes Quale wie das im Organismus entstandene, es versagt im anaphylaktischen Experiment d. h. das künstlich im Globulin angereicherte Serum sensibilisiert nicht besser¹⁾ wie das Ausgangsmaterial, sondern eher schlechter (Doerr und Berger).

Die weitere Analyse der anaphylaktogenen Eigenschaften artfremder Sera dürfte noch so manche wertvolle Aufschlüsse bieten und sollte jedenfalls eifrig fortgesetzt werden. Es ist aber klar, daß es für gewisse Fragestellungen notwendig sein wird, statt des artfremden Serums, also statt eines Gemenges heterogener Proteine, Substanzen anzuwenden²⁾, welche sicher einheitlich sind und deren Wirkungen in-

¹⁾ Bei kurzer Inkubationsperiode.

²⁾ Die Untersuchungen von Thomsen über den zeitlichen Ablauf der aktiven Anaphylaxie (Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 26), die prinzipielle Bedeutung besitzen,

folgedessen von einer geringeren Zahl von Faktoren beeinflußt werden. Das Ideal würden natürlich Körper von bekannter chemischer Konstitution darstellen; leider sind wir aber von einer Synthese der Anaphylaktogene noch ebensoweit entfernt als zuvor.

b) Chemisch definierte Körper und Eiweißabbauprodukte als Anaphylaktogene.

Die Autoren, welche neuerdings über positive Resultate anaphylaktischer Experimente mit chemisch definierten Stoffen berichtet haben, sind von den gleichen Fehlerquellen und Trugschlüssen getäuscht worden wie ihre zahlreichen Vorgänger.

Hollande will z. B. Anaphylaxie mit Glykokollkupfer erzielt haben, was um so merkwürdiger wäre, als Glykokoll allein bekanntlich im aktiv anaphylaktischen Versuch ganz versagt. Der Irrtum kam so zustande, daß Hollande das kupferhaltige Präparat bei Meerschweinchen wiederholt intraperitoneal oder intrakardial injizierte, bis schließlich nach der 3. oder 4. Einspritzung der Exitus infolge von Cu-Vergiftung eintrat (Abderhalden und Weil).

Ebensowenig beweisend sind die Versuche von Zunz und seinen Mitarbeitern. Zunz knüpft an die alten Angaben von Arthus an, daß Glykokoll zwar nicht imstande sei, anaphylaktische Schocksymptome auszulösen, daß es aber gegen Pferdeserum zu präparieren vermag. Zunz meint nun, das Diglyzin verhalte sich genau wie das Glykokoll, während Triglyzin ($\text{NH}_2\text{—CH}_2\text{—CO—NH}_2\text{—CH—CO—NH}_2\text{—CH}_2\text{—COOH}$) und die höheren Homologen (Tetra- und Pentaglyzin) sowohl sensibilisieren als auch den Schock beim präparierten Tier hervorrufen. Dabei präpariere Triglyzin nicht nur gegen sich selbst, sondern auch gegen Pferdeserum (Zunz und Diakonoff). Alle Experimente wurden am Kaninchen ausgeführt; die Reinjektionen erfolgten endovenös und das Bestehen echter Anaphylaxie wurde angenommen, wenn sich Blutdrucksenkung, Respirationsbeschleunigung und gesteigerte Darmperistaltik einstellten. Abgesehen davon aber, daß die Wirkung eines und desselben Peptids von Kaninchen zu Kaninchen derart variierte, daß sich ein vergleichender Maßstab für die Resultate nicht gewinnen läßt, sind die Ergebnisse auch insofern widerspruchsvoll, als z. B. sechs intraperitoneale, in Abständen von 7 Tagen ausgeführte Injektionen eines bestimmten Peptids sensibilisiert haben sollen, sechs subkutane dagegen nicht. Entscheidend für die ablehnende Stellungnahme dürften jedoch die Nachprüfungen von Abderhalden und Weil an den weit geeigneteren Meerschweinchen sein, bei denen weder Glykokoll noch irgendein Peptid (bis zum Oktapeptid inklusive) anaphylaktogene Eigenschaften entfaltet.

Wells bemerkt in seiner Kritik der Zunzschen Arbeiten mit Recht, daß es a priori unwahrscheinlich ist, daß bei synthetischen Polypeptiden anaphylaktogene Fähigkeiten gefunden werden könnten, wenn man sich die vielen negativen Resultate vor Augen hält, welche mit den Spaltprodukten wirklicher Eiweißantigene — von den Proteosen angefangen durch die Reihe der Peptone und Polypeptide herab bis zu den Aminosäuren — in der Literatur registriert sind. Burger hat bezeichnenderweise konstatiert, daß solche Substanzen höchstens in unreinem Zustande wirken, mit zunehmendem Reinheitsgrade aber ihre sensibilisierenden Eigenschaften einbüßen; caseonphosphorsaures Kalzium, Phenylisocyanatprotalbumose und Uranprotofibrinose erzeugten keine spezifische Hypersensibilität. In gleichem Sinne äußert sich Fink, der nicht nur eine genaue kritische Übersicht über die bisher erzielten Ergebnisse betreffend die Antigenfunktionen der Eiweißspaltprodukte geliefert hat, sondern auch selbst sorgfältige Untersuchungen ausführte. Fink stellte durch Hydrolysieren von gekochtem Eiereiweiß in gespanntem Dampf Proteosefraktionen her und fand, daß nur die bei $\frac{3}{4}$ und bei Ganzsättigung mit Ammonsulfat

sind z. B. durch die komplexe Natur des als Anaphylaktogen verwendeten nativen Pferdeserums zum Teile entwertet und müßten mit reinen Anaphylaktogenen wiederholt werden. Es wird sich in der Folge zeigen, wie unsicher nun viele, speziell quantitative Resultate, deren Zuverlässigkeit niemand bezweifelt hat, geworden sind.

fallbaren Proteosen sensibilisierten und bei intrakardialer Reinjektion von 25—50 mg schwache Symptome hervorriefen, während die bei $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{3}$, $\frac{1}{2}$ und $\frac{2}{3}$ -Sättigung aussalzbaren Fraktionen ganz unwirksam waren; die beiden schwach anaphylaktogenen Anteile erzeugten auch Präzipitine und komplementbindende Antikörper. [Das Resultat bezeichnet Wells insoferne als überraschend, als man eher erwarten würde, die letzten Spuren der antigenen Vermögens des Ausgangsmaterials in den leichter fallbaren, daher höhermolekularen und der Muttersubstanz näher stehenden Proteosen anzutreffen.] Fink anerkennt nur den einen von ihm erhobenen ganz schwach positiven Befund und hält alle anderen Angaben über Immunitätsreaktionen mit Proteosen und Peptonen für irrig oder doch für unbewiesen.

Noch größeres Mißtrauen als die Berichte über das antigene Vermögen der Eiweißderivate verdienen Behauptungen, daß man mit Lipoiden Anaphylaxie oder eine andere Art von Antikörperbildung hervorrufen kann (White). Die Komplementbindung allein (Wang) ist ebensowenig wie die Kutanreaktion ausreichend, um die Existenz antigener Lipide sicherzustellen; das gilt nicht nur für Versuche mit Lipoidextrakten aus Blut, Eiereiweiß, Pferdeserum, sondern auch für die Experimente mit Bakterienfetten. Bakterienfette rufen im Tierkörper entgegen den Angaben von Stuber weder Präzipitin- noch Agglutinin- oder Ambozeptorbildung hervor (selbst in kolossalen Dosen) und reagieren auch in vitro nicht mit einem spezifischen, durch Immunisierung mit Vollbakterien gewonnenen Antiserum (Borčić).

Es existiert kein Anaphylaktogen, welches nicht zu den Proteinen gehören würde (Doerr, Wells, Coca u. v. a.); an dieser Aussage ändern auch die vielen Versuche mit Lipoidextrakten aus Entozoen nichts.

K. Meyer gibt an, man könne Meerschweinchen mit lezithin- und kephalinähnlichen Lipoiden aus Bandwürmern sensibilisieren, zwar nicht regelmäßig, aber doch etwa in 50% der Fälle; aber diese Tiere reagierten mit anaphylaktoiden Symptomen nur, wenn die eiweißhaltigen wässrigen Bandwurmextrakte zur Reinjektion benutzt wurden, während reines Lipoid wirkungslos blieb. Auch gelang die passive Übertragung des hypersensiblen Zustandes durch das Serum der mit Lipoid behandelten Meerschweinchen oder Kaninchen auf normale Meerschweinchen nicht, obwohl die Lipoidsera mit dem Entozoenlipoid eine anscheinend spezifische Komplementbindung gaben. Wohl aber ließen sich Meerschweinchen, welche passiv gegen das wässrige, eiweißhaltige Extrakt präpariert waren, durch intraperitoneale Injektion von 0,1 g Lipoid desensibilisieren, worauf aber wenig Gewicht zu legen ist, da Lipoid vielfach als unspezifische Antagonisten des anaphylaktischen Schocks beschrieben wurden, und da die Menge des zur Desensibilisierung erforderlichen Lipoids sehr groß war im Verhältnis zu einer gleich stark desensibilisierenden Dosis des wässrigen Eiweißextraktes (1,0 ccm).

Wird in den Experimenten von K. Meyer wenigstens die anaphylaktische Versuchsanordnung kopiert, so trifft das bei den Untersuchungen von van Es und Schalk, Klempin u. a. über die Wirkung der Auszüge von Gastruslarven sowie anderer tierischer Schmarotzer (*Ascaris megaloccephala*, *Toxascaris limbata*, *Belascaris marginata*, *Dipylidium canis*, *Taenia serrata*) nicht zu. Bekanntlich entstanden diese Arbeiten im Anschlusse an die von Seyderhelm sen. und jun. aufgestellte Theorie über die Ursache der infektiösen Blutarmut der Pferde; nach Carré und Vallée soll diese Krankheit durch ein filtrierbares Virus erzeugt werden, während die beiden Seyderhelm als pathogenes Agens das Östrin, einen hitzebeständigen, kolloidalen Stoff ansahen, der von den im Magen der Pferde schmarotzenden *Gastrophilus*larven ausgeschieden wird. Sie stützten ihre These darauf, daß fortgesetzte Injektionen geringer Östrinmengen beim Pferde und beim Kaninchen eine tödlich verlaufende, der infektiösen Anämie der Pferde ähnliche Krankheit hervorrufen, die sich dann mit dem Blute der erkrankten Tiere beliebig fortübertragen läßt. Van Es und Schalk, Marxer sowie Klempin halten die Hypothese der Seyderhelms für unrichtig, bestreiten einzelne Angaben, die uns hier nicht weiter interessieren, und erklären die Wirkungen, welche beim Pferde durch Östrin erzielt werden, für anaphylaktische Erscheinungen; die Sensibilisierung soll durch vorausgehende Invasion der Parasiten bedingt sein. Dem ist entgegenzuhalten, daß das Östrin einen hohen Grad von primärer Toxizität besitzt, indem 0,00008 g pro 400 kg Pferd und 0,0004 g pro kg Kaninchen die tödliche Dosis repräsentieren, und daß sich schon diese primäre Giftigkeit bei intravenöser Injektion durch akute schockartige anaphylaktische Symptome manifestiert. Unruhe,

wiederholte Defäkationen, Respirationsbeschleunigung, Schweißausbruch, Tränenfluß, Fließen von Speichel und Nasenschleim, schwere Dyspnoe, schließlich Atemstillstand und Krämpfe charakterisieren das Bild beim Pferde; in 10–15 Minuten kann Exitus eintreten. Ähnliche Erscheinungen beobachtet man beim Hund und beim Kaninchen, während Schaf, Rind und Meerschweinchen resistenter sind (R. Seyderhelm). Die Sektion ergibt beim Pferde dunkles teerfarbiges ungeronnenes Blut und zahllose Hämorrhagien auf allen Schleimhäuten und serösen Membranen; das Östrin ist also ein Blutgift (weshalb man auch häufig vor dem Exitus Hämoglobinurie beobachtet), es reizt die glatte Muskulatur und ist allem Anscheine nach ein Kapillargift.

Das Östrin ist eben wieder ein Schulbeispiel für die alte Erfahrung, daß gerade diejenigen Stoffe, denen an sich „anaphylaktoid“ Wirkungen zukommen, am häufigsten zu irrigen Aussagen über ihre anaphylaktogene Natur Veranlassung geben, obzwar die Ähnlichkeit der Symptome und des Sektionsbefundes mit den Erscheinungen und den anatomischen Veränderungen bei der Anaphylaxie nur bei oberflächlicher Betrachtung besteht. Hanzlik und Karsner wiesen sowohl am intakten Meerschweinchen wie auch an der isolierten, künstlich durchströmten Meerschweinchenlunge nach, daß Agar und andere Kolloide, intravenös injiziert, zwar zu einer Lungenblähung führen und gleichzeitig zur Aufhebung der Durchströmbarkeit der Gefäße, daß aber hier kein reiner Bronchialmuskelerkrampf, sondern eine Embolisierung der Lungengefäße durch Agarpfröpfe und agglutinierte Erythrocyten vorliegt; die Stenosierung der Bronchien erfolgt sekundär und läßt sich ihrer Genese entsprechend weder durch Atropin noch durch Adrenalin antagonistisch beeinflussen. Nach diesen Untersuchungen von Hanzlik und Karsner verlieren natürlich auch die Versuche ihre Bedeutung, durch welche Loewit und Bayer den anaphylaktogenen Charakter des Agarsols nachweisen wollten, um so mehr als ihnen die passive Übertragung der vermeintlichen „Agaranaphylaxie“ und die Erzeugung von Agarpräzipitinen mißlang.

c) Kriterien der Anaphylaktogene.

Agar und eine ganze Schaar anderer, auf das intakte Tier „anaphylaktoid“ wirkender Substanzen agglutinieren oder lösen rote Blutkörperchen (Karsner und Hanzlik) und zwar noch in minimalen Konzentrationen; Agar agglutiniert z. B. Erythrozyten in 0,001, Kollargol in 0,005, Rinderserum in 0,005, Althaea-extrakt in 0,08%iger Lösung. Solche Stoffe erzeugen in vivo Thrombenbildung; stellt man mit ihnen anaphylaktische Versuche an und wird die Reinjektion, wie das in der Regel geschieht, intravenös ausgeführt, so läuft man natürlich immer Gefahr, die Folgen der Verstopfung der Lungenkapillaren durch die entstehenden Thromben oder durch Emboli aus agglutinierten Erythrozyten und Blutplättchen für anaphylaktische Reaktionen zu halten, sobald man sich mit dem äußeren Aspekt begnügt. Wells schlägt vor, bei anaphylaktischen Experimenten mit Hämagglutininen oder Hämolysinen die Reinjektion intraperitoneal vorzunehmen, wie er das selbst bei seinen bekannten Arbeiten über die vegetabilischen Proteine getan hat; er gibt aber zu, daß vom Peritoneum aus eine Resorption ins Blut erfolgen kann und daß daher auch bei dieser Technik Verlegungen der Lungenkapillaren möglich wären, die zwar wahrscheinlich einen weit geringeren Grad erreichen werden als nach intravenöser Einspritzung, die aber doch geeignet sein könnten, die rein anaphylaktischen Vorgänge zu

modifizieren oder zu verschleiern. Wells beendet seine Ausführungen über dieses Thema mit dem Satz: „Certainly in anaphylactic investigations, especially when the intravenous injection is used, the burden of proof of the nature of observed reactions lies heavily upon the investigator“. Es wäre zu wünschen, daß alle Experimentatoren diese Verpflichtung so ernst nehmen wie Wells. Das ist aber leider nicht der Fall und die Aufstellung besonderer Normen über die experimentellen Kennzeichen eines Anaphylaktogens (Doerr) hat die Zahl der unkritischen und wertlosen, aber wieder neue gleichartige Mitteilungen auslösenden Publikationen nicht gemindert. Nichtsdestoweniger sollen diese Normen hier nochmals aufgezählt werden, wobei ich die seinerzeit gegebene Definition der Anaphylaktogene zugrunde lege und nur jene Änderungen anbringe, welche durch die erweiterten Kenntnisse über den Mechanismus der anaphylaktischen Symptome bedingt sind und in ihrer Bedeutung von Coca, Wells u. a. gewürdigt wurden.

Eine Substanz darf als ein Anaphylaktogen betrachtet werden:

1. Wenn sie — parenteral einverleibt — bestimmte Tierarten (Meerschweinchen, Hunde, Kaninchen, Ziegen, Pferde, Hühner) spezifisch sensibilisiert, derart, daß die vorbehandelten Tiere nach einer mindestens 6tägigen Inkubationsperiode mit charakteristischen Erscheinungen reagieren, wenn man ihnen die gleiche Substanz intravenös (oder eventuell intraperitoneal) in Dosen reinjiziert, welche auf unbehandelte Kontrollen derselben Spezies gar nicht oder in völlig differenter Weise einwirken.

Hierzu ist zu bemerken, daß nicht alle Tierspezies anaphylaktisch gemacht werden können; Affen oder Ratten sind z. B. nicht empfänglich (Zinsser, Auer, Novy und de Kruif). Wohl aber ist zu fordern, daß jedes Anaphylaktogen auf alle empfänglichen Tierspezies wirkt, nicht nur auf eine, z. B. auf Kaninchen. Da das Meerschweinchen am konstantesten und mit leicht konstatierbaren Symptomen reagiert, wird man für neue Anaphylaktogene die Erprobung gerade an dieser Tierart unbedingt verlangen müssen. — Die 6tägige Inkubation stellt das Minimum dar, den Zeitpunkt, zu welchem die Antikörperproduktion zuerst nachweisbare Grade erreicht oder erreichen kann; vom Moment ihres Manifestwerdens muß aber die Hypersensibilität bis zu einem Maximum ansteigen, sie darf nicht gleich bleiben oder absinken. — Unter „charakteristischen Symptomen“ versteht man ein für jede Tierspezies einheitliches, für alle Anaphylaktogene identisches¹⁾ Syndrom; die anaphylaktischen Erscheinungen sind also von der Natur des Anaphylaktogens ganz unabhängig, sie werden nur durch die vorausgegangene Sensibilisierung bedingt und differieren daher qualitativ von den primären Wirkungen der Anaphylaktogene, falls solche überhaupt vorhanden sind. Eignet sich der Fall, daß der anaphylaktogene Charakter von Substanzen in Frage steht, welche schon primär dieselben Erscheinungen auslösen wie ein anaphylaktischer Schock bei Tieren der gleichen Art, so kann das Kriterium der durch vorausgegangene Sensibilisierung qualitativ geänderten Wirkung versagen; es entscheiden dann die anderen begriffsbestimmenden Momente neben der Feststellung erheblicher quantitativer Differenzen. In der Regel besteht jedoch nur eine Ähnlichkeit, aber keine Identität zwischen primären Giftwirkungen verschiedener Substanzen

¹⁾ Natürlich nur bei Gleichhaltung aller sonstigen Versuchsbedingungen (vgl. S. 79).

und den durch echte Anaphylaktogene auslösbaren Symptomen (Karsner und Hanzlik). — Bei verschiedenen Tierspezies zeigt das anaphylaktische Syndrom Differenzen, welche durch die Verschiedenheit der Organisation bedingt sind.

2. Wenn sich der überempfindliche Zustand mit dem Serum sensibilisierter Tiere passiv auf normale übertragen läßt.

3. Wenn man sensibilisierte Tiere durch parenterale Zufuhr der betreffenden Substanz desensibilisieren kann.

4. Wenn die Substanz alle vorstehenden Postulate erfüllt und nicht nur eines oder mehrere.

Wells hält es für unerläßlich, daß man außerdem noch beim Meerschweinchen zeigt, daß der durch Reinjektion des fraglichen Stoffes hervorgerufene Bronchospasmus durch geeignete Anwendung von Atropin oder Adrenalin verhindert oder abgeschwächt werden kann, wahrscheinlich mit Rücksicht auf die zitierten Beobachtungen von Karsner und Hanzlik über das Fehlen dieses Antagonismus bei den durch die primäre Toxizität mancher Stoffe (Agarsol) erzeugten Lungenblähungen. Ich bin von der Notwendigkeit dieser Probe nicht überzeugt. Wenn weiters Wells wünscht, es möge die Entstehung der Schockphänomene durch kapillare Thrombosen oder Embolien ausgeschlossen werden, so bedeutet das nur eine weitere Ausführung des Begriffes der „charakteristischen Symptome“; von vereinzelt Autoren (Pardi, Danysz) abgesehen wird allgemein angenommen, daß Kapillarembolien, Thrombosen usw. im anaphylaktischen Schock nicht zustande kommen resp. regelmäßig fehlen. Sachlich ist aber dagegen natürlich ebensowenig einzuwenden, wie gegen die Forderung, bei theoretisch wichtigen Untersuchungen nicht nur das ganze Tier auf seine Hypersensibilität zu prüfen, sondern auch die isolierten Organe mit Hilfe der von Dale ausgebildeten Technik. Meines Erachtens wäre jedoch nicht nur der virginale Meerschweinchenuterus, sondern auch das überlebende Lungenpräparat (Methode von Baehr und Pick) mit Rücksicht auf die Nachweisbarkeit von Kapillarembolien im histologischen Schnitt heranzuziehen (Hanzlik und Karsner). Natürlich ist auch die Dalesche Technik nur im Rahmen der restlosen Erfüllung der vier obigen Postulate verwertbar; sie bietet aber insoferne Vorteile, als sie die Zellständigkeit der am intakten Tier auftretenden Reaktion sehr wahrscheinlich macht, und weil sie eine sichere und bequeme Ausführung der Desensibilisierungsprobe gestattet. In letzterer Beziehung wäre speziell hervorzuheben, daß man das gegenseitige Verhalten zweier Eiweißantigene z. B. von Euglobulin und Albumin aus Pferdeserum im gekreuzten Experiment an den beiden Uterushörnern oder an verschiedenen Darmstücken eines und desselben Meerschweinchens feststellen kann (Dale und Hartley, Massini). Keinesfalls darf man aber nicht vergessen, daß manche Stoffe (Histamin, Witte-Pepton, frisch defibriniertes Blut) schon primär die glatten Muskeln zu starken Kontraktionen reizen.

d) Eigenschaften der Anaphylaktogene. — Spezifität und Antigenfunktion.

An diesem Maßstab gemessen erweisen sich ausschließlich Eiweißkörper und zwar präzipitinogene Eiweißkörper als Anaphylak-

togene (Doerr). Eine physikalische Vorbedingung der anaphylaktogenen Wirkung ist uns bekannt: die Wasserlöslichkeit, eine Eigenschaft, deren Notwendigkeit aus der Tatsache erfließt, daß die Anaphylaxie eine Antigen-Antikörperreaktion darstellt. Wird ein wasserlösliches Anaphylaktogen durch irgendeinen Eingriff unlöslich gemacht, so büßt es seine Antigenfunktion ein, selbst dann, wenn eine chemische Veränderung dabei nicht stattgefunden hat oder mit unseren Methoden nicht nachgewiesen werden kann. Daher ist die irreversible Koagulation verschiedener Antigenlösungen durch Erhitzen (Kochen) stets mit einem Verlust des anaphylaktogenen Vermögens verknüpft (Wells). Anaphylaktogene, die beim Erhitzen ihrer Lösungen nicht gerinnen, erweisen sich dagegen als hitzebeständig wie das Kasein, das Ovomukoid, die sog. Proteosen der Pflanzensamen und die durch kochendes Wasser aus tierischen Geweben extrahierbaren, durch Essigsäure fällbaren β -Nukleoproteine (Wells, Wells und Osborne); wahrscheinlich gehören hierher auch die Präzipitogene der Bakterienzellen, deren Koktostabilität von Ch. Nicolle schon 1898 behauptet und seither von zahlreichen Autoren (E. P. Pick, Ascoli, Dochez und Avery, Torikata) bestätigt wurde.

Für die Erforschung der chemischen Grundlagen des anaphylaktogenen Vermögens wird man sich von den bisher geläufigen Vorstellungen insofern frei machen müssen, als man den Begriff der Spezifität nicht mehr ganz in dem der Antigenfunktion aufgehen lassen kann. Aus den bedeutsamen Arbeiten Landsteiners über die serologische Spezifität von alkylierten, acylierten und mit Diazokörpern gekuppelten Proteinen erhellt, daß relativ geringfügige Substitutionen im Eiweißmolekül, welche seine Struktur im allgemeinen unverändert lassen, die Artspezifität vollkommen auslöschen und durch eine neue Spezifität ersetzen, welche scharf auf die substituierende Atomgruppe eingestellt ist. Allerdings führt nicht jeder derartige Eingriff zum Verlust der Artspezifität und zum Auftreten einer besonderen Strukturspezifität; die Einwirkung von Formaldehyd, bei der es wahrscheinlich zu einer Besetzung der Amidogruppe des Lysins durch den Methylenrest kommt, erwies sich z. B. als unwirksam (Landsteiner und Lampl). Aber das ist gewiß, daß man einem und demselben Eiweißantigen eine vermutlich sehr große Zahl von verschiedenen Spezifitäten aufprägen kann und daß man umgekehrt imstande ist, beliebig vielen genuinen, voneinander differierenden Eiweißantigenen den nämlichen Spezifitätscharakter zu verleihen. Die Spezifität ist ungewein plastisch, nicht starr, wie man sich das im Banne der alten Vorstellungen über die Artspezifität gedacht hat.

Die serologische Spezifität ist demnach von der Antigenfunktion in gewissem Sinne unabhängig, was sich ja schon darin äußert, daß sie von der chemischen Beschaffenheit sehr einfacher, nicht kolloidaler und nichtproteider Atomgruppen bestimmt werden kann, während die Antigenfunktion dem kolloiden, äußerst komplexen, genuinen Eiweiß untrennbar anhaftet und schon beim ersten Beginn des Abbaues dieses Eiweißmoleküles zerstört wird. Bei dieser Aussage muß man sich jedoch vorerst einigen, in welchem Sinne der Begriff der Antigenfunktion erfaßt sein soll. Es gibt zwei Antigenfunktionen: die immunisierende Wirkung d. h. die Fähigkeit, Antikörper zu produzieren, die bei den Anaphylaktogenen durch das Sensibilisierungsvermögen repräsentiert wird, und die Eigenschaft, mit dem bereits vorhandenen

Antikörper in vitro zu reagieren. Nur für die immunisierende Wirkung, die wir wohl als Antigenfunktion im eigentlichen und engeren Wortsinne bezeichnen dürfen, gilt die unbedingte Notwendigkeit der hochmolekularen Proteinkomponente. Die Reaktivität mit antikörperhaltigem Serum zeigen auch Stoffe, bei welchen die die Spezifität bestimmende Atomgruppe an niedermolekulare Proteine (Histon, Globin, Sturin), an Proteide (Muzin, Hämoglobin) oder an Eiweißabbauprodukte (Wittepepton, Plasteine aus Wittepepton) gekuppelt ist; obwohl die meisten dieser Stoffe im Organismus keine Antikörperbildung auszulösen imstande sind, geben sie mit dem korrespondierenden Immuns Serum doch die „chemospezifische“ Präzipitation (Landsteiner). Verwendet man als Indikator des Reaktionsgeschehens nicht die Flockung des Immuns Serums durch das Antigen, sondern die spezifische Hemmung dieser Flockung durch Antigenüberschuß (Landsteiner und Halban), so erweisen sich die Proteinkomponenten als ganz überflüssig und es reagiert dann der Antikörper anscheinend mit den einfach konstituierten, synthetisch darstellbaren Substanzen, auf welche seine Spezifität eingestellt ist (Landsteiner). Metanilsäure kann somit mit Metanilsäure-Immuns Serum spezifisch reagieren, aber man kann dieses Immuns Serum nicht durch parenterale Zufuhr von Metanilsäure erzeugen, sondern muß letztere vorerst mit einem in der Natur vorhandenen Eiweißantigen (z. B. Pferdeserum) kuppeln, an dieses gewissermaßen anlehnen. Landsteiner vermutet, daß auch unter natürlichen Bedingungen Substanzen vorkommen können, die mit Antikörpern reagieren, ohne die Fähigkeit zu haben, solche zu erzeugen, beruft sich auf die Angaben von K. Meyer über Komplementbindung mit gewissen Entozoenlipoiden und hält es für möglich, daß das Tuberkulin ebenfalls in diese Kategorie gehört¹⁾.

Die Untersuchungen von Landsteiner beziehen sich zunächst auf die Präzipitogene. Versucht man daraus — dem Experimente vorgreifend — Schlüsse für das Verhalten der Anaphylaktogene abzuleiten, so würde sich ergeben, daß die hochmolekulare, genuine Proteinkomponente für die Sensibilisierung unerlässlich ist, daß sie sich aber für die Desensibilisierung als überflüssig erweisen könnte. Nicht für die Auslösung des Schocks; denn diese hängt nicht bloß davon ab, daß vorhandener Antikörper mit seinem Antigen abreagiert, sondern auch, daß sich diese Reaktion mit der erforderlichen Intensität und Geschwindigkeit vollzieht. Aus Landsteiners Angaben ist zu entnehmen,

¹⁾ In einer während des Druckes dieser Übersicht erschienenen Mitteilung (Biochem. Zeitschr. 1921, 119, S. 294) schlägt Landsteiner vor, solche Stoffe, welche spezifisch binden, aber nicht immunisieren, „Haptene“ zu nennen. Unter den „natürlichen“ Haptenen könnten nach seiner Ansicht die Lipide eine besondere Rolle spielen, da mehrfache Beobachtungen existieren, denen zufolge Lipide Komplementbindung oder Präzipitation mit Immuns Serum geben, ohne selbst Antikörperbildung hervorzurufen (Kurt Meyer, Waelsch, Sordelli, Fischer, Wernicke und Pico, Kleinschmidt u. a.); solche Lipide würden volle Antigenfunktion erst durch Kuppelung mit Eiweißstoffen gewinnen, wobei aber die Spezifität des entstandenen Lipoproteins vom Lipoid bestimmt wäre. Landsteiner kündigt Versuche an, welche dieser Ansicht Rückhalt verleihen, indem es ihm gelang, aus zwei unwirksamen Komponenten eine Mischung herzustellen, welche immunisierend wirkte. Von den Komponenten war eine (alkoholisches Pferdenierenextrakt) ein lipoides Hapten, die andere (verdünntes Schweineserum) ein Eiweißantigen; der Antikörper war ein Hammelhämolysin, welches bekanntlich nicht durch Schweineeiweiß, wohl aber durch Pferdeniere erzeugt wird.

daß ein Metanilsäure-Immunserum zwar mit den verschiedensten die gleiche Azokomponente enthaltenden Eiweißstoffen ausflockte, daß aber doch im allgemeinen die Kombination der Azokomponente mit ursprünglich antigenem Eiweiß (Serum, Gliadin, Zein) kräftigere Präzipitationen gab als die Kuppelung mit Wittepepton, Gelatine, Plastin, Hämoglobin, also mit nichtantigenen Eiweißstoffen; Verbindungen der diazotierten Metanilsäure mit Tyrosin, m-Oxybenzoesäure oder Salizylsäure lieferten überhaupt keine Niederschlagsbildung, sondern nur mehr die erwähnte Hemmungsreaktion. In der Anaphylaxieliteratur findet man nun in überwiegender Mehrzahl Angaben über Stoffe, welche zwar noch sensibilisieren (gegen das Ausgangsmaterial, aus welchem sie hergestellt wurden), die aber nicht mehr den Schock auslösen oder desensibilisieren (Vaughan und Wheeler, Zunz, Armangué, Besredka). Ich habe bewiesen, daß solche Resultate einfach darauf beruhen, daß die Anaphylaktogenmenge, die man zur Sensibilisierung braucht, verschwindend klein ist im Vergleiche zur schockauslösenden oder desensibilisierenden Dosis, und daß sie eben nur lehren, daß der geprüfte Stoff noch durch Spuren des Ausgangsmaterials verunreinigt ist. Beobachtungen dieser Art stehen daher mit Landsteiners Ergebnissen über Chemospezifität nicht im Gegensatz, sondern haben mit ihnen überhaupt nichts zu schaffen. Zuverlässige Berichte über Substanzen, welche selbst nicht sensibilisieren, die aber durch Kuppelung mit nativen Eiweißantigenen zu echten Anaphylaktogenen werden, und die imstande sind, eine durch den gekuppelten Stoff erzeugte Hypersensibilität (durch Reaktion mit dem Antikörper) in Erscheinung treten zu lassen oder durch Desensibilisierung zu beseitigen, kennen wir nicht¹⁾. Die durch Landsteiner hergestellten Beziehungen der Anaphylaxie zur Idiosynkrasie gegen Nichtantigene wurden an anderer Stelle besprochen; sie sind insoweit nur hypothetisch, als der Nachweis von mit entsprechenden Chemospezifitäten ausgestatteten Antikörpern beim Idiosynkratiker nicht erbracht wird.

Landsteiner hat erneut die Auffassung gestärkt, daß die Spezifität der Antigene chemische Grundlagen haben kann, eine Auffassung, die ihr Fundament durch Obermayer und Pick erhielt und die nun keiner weiteren Beweise bedarf. Eine andere Frage ist aber die, ob alle in der Natur gegebenen Eiweißantigene und speziell die Anaphylaktogene in diesem Sinne „chemospezifisch“ sind. Wells sowie Wells und Osborne sind geneigt, die Frage zu bejahen. Ihre bekannten, vielzitierten Experimente über die Anaphylaktogene der Getreidekörner veranlaßten sie zur Aufstellung der Hypothese, daß die Spezifität durch die chemische Struktur, nicht durch die biologische Provenienz bestimmt wird und daß nicht das Eiweißmolekül als ganzes den Charakter der Spezifität entscheidet, sondern nur gewisse Atomgruppen; ein Eiweißmolekül kann nach ihrer Ansicht eine oder mehrere solche „Spezifitätsgruppen“ enthalten. Der erste Satz der Hypothese kann ohne weiteres akzeptiert werden, da nach Wells und Osborne, Dale und Hartley einerseits in einem Organismus mehrere Anaphylaktogene mit völlig diffe-

¹⁾ Auch die Entozoenlipide (Bandwurmantigene), welche nach Landsteiners Ansicht in die Kategorie der lipoiden Haptene gehören könnten, verhalten sich nicht so, wie man das unter dieser Voraussetzung erwarten würde. Nach den auf S. 125 zitierten Angaben von K. Meyer vermögen sie zwar zu desensibilisieren, sind aber auch imstande zu präparieren, d. h. Antikörperbildung hervorzurufen.

renter Spezifität vorkommen und da andererseits zwei oder mehrere im System weit abstehende Organismen identische Eiweißantigene enthalten können. Die Kaseinogene der Kuh- und Schafmilch sind „biologisch“ kaum voneinander zu unterscheiden und die Forssmannschen Eiweißantigene werfen alle Vorstellungen über „Artspezifität“ über den Haufen. Es ist daher gewiß ein Vorteil, daß man, von den mysteriösen „biologischen Differenzen“ befreit, die gewöhnlichen Methoden der physikalischen und chemischen Untersuchung anwenden kann, um die Spezifitätsgesetze zu ergründen (Dale und Hartley). Der zweite Satz, der wie eine intuitive Antezipation der Landsteinerschen Chemospezifitäten anmutet, erscheint jedoch, wie Coca sehr ausführlich zeigt, experimentell nicht ausreichend begründet; ob die Versuche von Wells und Osborne auf Spezifitätsgruppen zurückzuführen sind, hängt ganz davon ab, daß die Proteine, welche sie benutzten, absolut rein waren. Spuren anderer Proteine, die als Verunreinigungen den Hauptfraktionen leicht anhaften konnten, wären geeignet gewesen, dieselben Ergebnisse herbeizuführen.

Es ist daher möglich, daß die Spezifität der genuinen Eiweißantigene nicht von einzelnen im Verhältnis zum intakten Molekül kleinen Atomgruppen abhängt, sondern von der Gesamtstruktur, wofür die Beobachtung spricht, daß beim Versuche eines Abbaues nicht eine Spezifitätsänderung eintritt, sondern daß die ursprüngliche Spezifität zunächst eine intensive Abschwächung erfährt, um dann gleichzeitig mit der Antigenfunktion zu verschwinden (Fink). Wäre die Spezifität an eine bestimmte Gruppe gekettet, so müßte man ferner im Sinne von Landsteiner sowie Wells und Osborne erwarten, daß es Bruchstücke gibt, welche nicht mehr sensibilisieren, die aber noch desensibilisieren oder mit dem Antikörper *in vitro* reagieren; das wurde jedoch niemals mit Sicherheit konstatiert.

Differenzen der Gesamtstruktur könnte man nun durch Hydrolyse feststellen. Aber Dale und Hartley vermochten an den drei Eiweißantigenen des Pferdeserums zu zeigen, daß man damit nicht ausreicht. Das Albumin liefert allerdings mehr Aminosäuren als die Globuline, speziell auch mehr Zystin und 50% mehr Lysin; aber bei den beiden Globulinen war der N auf die verschiedenen Aminosäuren ganz gleich verteilt. Qualitativ und quantitativ gleichartige Hydrolyseprodukte schließen jedoch natürlich nicht aus, daß die Aminosäuren in verschiedener Weise gruppiert sind, daß also Stereoisomerien bestehen. Um solche Stereoisomerien nachzuweisen, gingen Dakin und Dudley so vor, daß sie gewisse Anaphylaktogene nach der Methode von Kossel und Weiss durch protrahierte Laugeneinwirkung razemisierten, dann komplett hydrolysierten und das optische Verhalten der gewonnenen Aminosäuren untersuchten. Es ergab sich, daß auch bei chemisch anscheinend absolut identischen, durch ihre Spezifität jedoch differierenden Anaphylaktogenen nicht die gleichen Aminosäuren der Razemisierung ent schlüpfen d. h. ihre ursprüngliche optische Aktivität bewahren. Da es nun nach Untersuchungen von Dakin wahrscheinlich ist, daß nur jene Aminosäuren von der Razemisierung verschont werden, welche in den das Eiweißmolekül aufbauenden Peptidketten endständig sind, so liefert die Differenz der optischen Aktivität der Hydrolyseprodukte zweier razemisierter Anaphylaktogene Anhaltspunkte für ihre Stereoisomerie und damit für eine chemische Begründung ihrer verschiedenen Spezifität. Kristallisiertes Hühner- und Enten-Eiereiweiß

geben z. B. *razemisiert* und *hydrolysiert* optisch *differente* Leuzine, Histidine und Asparaginsäuren (Dakin und Dale); chemisch unterscheiden sie sich sonst nicht (gleiche Aminosäuren in denselben Proportionen), wohl aber als Anaphylaktogene. In anderen Fällen versagt aber auch diese Methode oder ihre Resultate stimmen nicht mit den Ergebnissen des anaphylaktischen Experimentes. Tyrosin und Lysin aus *razemisiertem* Kuhkaseinogen sind z. B. optisch *inaktiv*, Tyrosin aus *razemisiertem* Schafkaseinogen bewahrt dagegen seine *originäre* optische Aktivität ganz, Lysin fast ganz; das Aminosäurespektrum ist bei beiden Kaseinogenen das gleiche, aber die Stoffe weichen trotz der stereoisomeren Differenz in der Spezifität von einander kaum ab (Dudley und Woodmann). Umgekehrt sind Euglobulin und Pseudoglobulin aus Kolostrum verschiedene Anaphylaktogene, aber die optischen Eigenschaften der nach ihrer *Razemisierung* dargestellten Hydrolyseprodukte sind *identisch*. Dale und Hartley meinen, die Methode von Dakin und Dudley enthülle eben nur eine Art von Strukturdifferenz, während für die Spezifität vielleicht andere Unterschiede der chemischen Konstitution, die bisher nicht nachweisbar sind, maßgebender sein können. Um tiefer in die chemische Bedingtheit der Spezifität einzudringen, empfehlen die genannten Autoren die Untersuchung möglichst reiner Proteine und den quantitativen Vergleich der verschiedenen Proteine einer Spezies einerseits und ähnlicher Proteine (z. B. Euglobuline) verschiedener Spezies andererseits; der Vergleich müßte sich auf die chemische Konfiguration, die physikalischen Eigenschaften und auf die Spezifität und Intensität des antigenen Vermögens erstrecken. Dale und Hartley halten es also für nicht ausgeschlossen, daß auch physikalische Faktoren (Dispersität, Quellungszustand) bei gleicher chemischer Beschaffenheit auf die Spezifität Einfluß nehmen und in analogem Sinne äußert sich Landsteiner.

Es liegen also nur Ansätze zur Lösung des Spezifitätsproblems vor, aber verheißungsvolle Ansätze, die sich über das frühere Niveau der rein „biologischen“ Methodik weit erheben. Das gleiche Urteil darf man über die Forschungen fällen, welche die Ursachen der Antigenfunktion betreffen, worunter in diesem Zusammenhange nur die immunisierende Wirkung verstanden werden soll. Daß Anaphylaktogene wasserlöslich sein müssen, wurde bereits hervorgehoben. Die Anaphylaktogene gehören zu den höher molekularen Eiweißkörpern; die Histone, wozu auch das Globin zählt, und die Protamine entfalten keine antigenen Wirkungen ¹⁾ (Gay und Robertson, C. L. A. Schmidt, Bennett).

¹⁾ Browning und Wilson stellten aus Meerschweinchen- oder Rinderhämoglobin durch Dissoziation mit HCl Globine her und immunisierten mit denselben Kaninchen. Die Sera der Kaninchen gaben zuweilen mit dem homologen Globin bei Einhaltung bestimmter Reaktionsbedingungen Komplementbindung, die mit dem Serumweiß oder mit den Erythrozyten des Tieres, von dem das Globin stammte, nicht erzielt werden konnte. Die Autoren weisen daher den Einwand, daß ihre Globinpräparate durch andere Blutproteine verunreinigt waren (Gay und Robertson) zurück und nehmen die Existenz echter Antiglobine an. Diese Folgerung ist nicht motiviert, weil 1. die Komplementbindung allein nicht genügt, um die antigene Natur eines Stoffes festzustellen; 2. weil die Hämoglobine, aus denen die Globine durch Abspaltung dargestellt wurden, ebensowenig antigen wirkten wie in den Untersuchungen von C. L. A. Schmidt und Bennett und 3. weil Antirinderglobinserum nicht nur mit Rinder-, sondern auch mit Ziegen-, Enten- und Meerschweinchglobin Komplementbindung zeigte, nur nicht mit Kaninchenglobin.

Paarlinge eines nichtantigenen Proteins mit einem nichtproteiden Stoff sind ebenfalls keine Anaphylaktogene, so daß also die Natur der Proteinkomponente über die immunisierenden Fähigkeiten des Komplexes entscheidet. Es versagen daher im anaphylaktischen Versuch: das Hämoglobin, das aus Hämochromogen und Globin aufgebaut ist (C. L. A. Schmidt, Bennett, Browning und Wilson) und die α -Nukleoproteide, die sich aus zwei nichtantigenen Komponenten (Nukleinsäure und Histon oder Protamin) zusammensetzen¹).

Analog verhalten sich Kombinationen von zwei nichtantigenen Eiweißkörpern oder Eiweißderivaten, wie z. B. Verbindungen von Globin und Deuteroalbumose (C. L. A. Schmidt).

Ist dagegen die (eine) Proteinkomponente an und für sich ein Anaphylaktogen, so verleiht sie auch einem dieselbe enthaltenden Komplex in der Regel diese Eigenschaft. C. L. A. Schmidt kuppelte Protamin mit Edestin und immunisierte mit dem erhaltenen Protamindestinat Kaninchen; das Immuserum gab Komplementablenkung mit Protamindestinat und mit Edestin, nicht aber mit Protamin, so daß letzteres für die Spezifität bedeutungslos war. Anders scheinen die Spezifitätsverhältnisse beim Globinkaseinat (Gay und Robertson) zu liegen, welches angeblich Antikörper erzeugt, die auch mit dem nichtantigenen Globin reagieren und durch elektive Adsorption vom Antikasein abgetrennt werden können; da jedoch über die präzipitogenen Fähigkeiten des Globinkaseinates nichts bekannt ist und da sich außerdem die erwähnten Spezifitäten nur bei der Komplementbindungsreaktion abspiegeln, im anaphylaktischen Versuch jedoch nicht zutage treten (Globin erweist sich hier in jeder Kombination als Nichtantigen), lassen sich aus den interessanten Angaben über diesen Paarling keine allgemeineren Gesetze ableiten (vgl. Doerr, Coca). In dieselbe Kategorie wie Protamindestinat gehören ferner die als Anaphylaktogene erkannten Muzine, β -Nukleoproteide und das Hämözyanin (C. L. A. Schmidt).

Elliot prüfte Muzine (Glykoproteide) aus Ochsensehnen, Submaxillarspeichel und aus Schweinemagenssekret mit Hilfe der Anaphylaxie, Komplementbindung und Präzipitation und fand, daß Antimuzinsera mit dem homologen Muzin sehr stark, mit dem Blutsrum der Tierspezies, von der das Muzin stammte, viel schwächer reagieren; die „Muzinspezifität“ kam aber darin deutlich zum Ausdruck, daß die Reaktionen mit heterologen Muzinen nicht weniger intensiv ausfielen als mit dem homologen Präparat, während heterologe Blutsra überhaupt nur mehr negative Resultate lieferten. Allerdings trat die Muzinspezifität bei den Präzipitationen und Komplementbindungen prägnanter hervor als bei

¹) Die Angaben über anaphylaktogene Wirkungen von α -Nukleoproteiden (Abderhalden und Kashiwado, Guerrini, Schittenhelm und Weichardt, Pearce, Karsner und Eisenbrey) werden von Wells als nicht stichhaltig angesehen. Was man α -Nukleoproteide nennt, sind eigentlich nur „Präparationsmethoden“ (Walter Jones), durch welche Gemische von Nukleinen mit anderen Zellproteinen erhalten werden. Die beobachteten Immunitätsreaktionen und der geringe Grad von Organspezifität, der bei denselben zutage tritt, sind nicht auf die Nukleine, sondern auf die verunreinigenden Zellproteine zu beziehen. Die Nukleine selbst sind keine Antigene (vgl. hierzu auch Habetin), weil sie aus zwei Nichtantigenen gekuppelt sind; je besser man die als α -Nukleoproteide bezeichneten Präparate durch wiederholtes Fällen und Wiederauflösen reinigt, desto rascher und vollständiger verschwinden die antigenen Fähigkeiten, im scharfen Gegensatz zu den β -Nukleoproteiden, die auch nach sechsmaliger Reinigung intensiv wirkende Anaphylaktogene bleiben (Wells).

aktiv anaphylaktischen Versuchen, da die letzteren durch Verunreinigungen der Muzinpräparate mit anderen Proteinen der betreffenden Tierart gestört wurden. Muzin aus Ochsensehnen sensibilisierte daher nicht nur gegen sich selbst, sondern auch gegen Ochsen-serum; doch war die Sonderstellung des Muzin als Anaphylaktogen nicht zu verkennen, wenn man den Prozeß umkehrte, indem Ochsen Serum nicht gegen Ochsenmuzin präparierte.

β -Nukleoproteide, die sich in kochendem Wasser lösen und durch Essigsäure gefällt werden, sind Verbindungen der Guanylsäure mit einem unbekanntem Protein und können nach der Methode von Hammarsten aus Rinderpankreas, Schweinepankreas, Rindermilch usw. dargestellt werden. Sie erweisen sich auch nach wiederholter Reinigung durch Umfällung als kräftige Anaphylaktogene, die bei gekreuzter Prüfung mit den von der gleichen Spezies stammenden Serumproteinen Verwandtschaftsreaktionen geben; ob dies auf unreine Beschaffenheit der verwendeten β -Nukleoproteide zu beziehen ist, oder ob tatsächlich die letzteren zum Teile ähnliche Spezifitätsgruppen besitzen wie die Serumproteine, läßt Wells, dem wir diese Mitteilungen verdanken, unentschieden. β -Nukleoprotein aus Schweinepankreas oder Ochsenmilch präpariert gegen das Präparat aus Ochsenpankreas in mäßigem Grade; doch fielen andere derartige Versuche negativ aus, so daß eine dezidierte Aussage über eine von der Artspezifität unabhängige β -Nukleoproteid-spezifität nicht möglich war (Wells).

Wasserlöslichkeit und hochmolekulare Beschaffenheit genügen aber noch nicht, um den antigenen Charakter eines Proteins zu verbürgen. Wenigstens ist uns eine Ausnahme bekannt, die Gelatine, die man immer aufs neue geprüft hat und zwar stets mit negativem Erfolge. Zu den älteren Angaben von Wells, Pick u. a. kommen nun noch Berichte von Pabes und Regazzi, Landsteiner und Cuthbert Barron, besonders aber die sorgfältige Arbeit von W. A. Starin, welcher Versuche an Hunden, Kaninchen und Meerschweinchen anstellte und weder mit Anaphylaxie, noch mit Präzipitation, Komplementbindung oder Meiostragminreaktion ein positives Resultat verzeichnen konnte. Man hat die chemische Zusammensetzung der Gelatine dafür verantwortlich machen wollen, welche, soweit die Analysen übereinstimmen, reich an Glykoll, Prolin und Arginin ist, die aber eine große Armut an aromatischen Kernen aufweist, indem Tryptophan und Tyrosin ganz fehlen und der Gehalt an Phenylalanin sehr gering ist. Doch darf man natürlich in der Bedeutung der aromatischen Kerne für das antigene Vermögen nicht mehr als eine unbewiesene Hypothese sehen (Landsteiner und Barron).

Wells geht einen ähnlichen Weg, indem er die Hydrolyseprodukte verschiedener, kräftig anaphylaktogen wirkender vegetabilischer Proteine miteinander vergleicht und aus dem Fehlen einzelner Aminosäuren den Schluß ableitet, daß diese Bausteine für die Antigenfunktion des ganzen Eiweißmoleküles entbehrlich sein können. Im Zein aus Kornkörnern fehlt z. B. Glyzin und Tryptophan. Im Gliadin aus Weizen, im Gliadin aus Roggen, sowie im Hordein aus Gerste mangeln Glyzin und Lysin komplett und der Gehalt an Arginin und Histidin ist nur minimal; trotzdem sind diese an Diaminosäuren so armen Pflanzenproteine starke Antigene, während sich die fast nur aus Diaminosäuren aufgebauten Histone und Protamine als Nichtantigene erweisen. Diaminosäuren scheinen somit den Antigencharakter nicht zu beeinflussen; vom Lysin kann man das — meint Wells — bestimmt behaupten, vom Arginin und Histidin nur vermuten, da antigene Proteine, welche keinen dieser beiden Bausteine enthalten würden, nicht bekannt sind.

Schon in meinem letzten Referate habe ich auf die von Vaughan, Heilner u. a. vertretene Ansicht hingewiesen, daß die Intensität der antigenen Effekte der Proteine einen gewissen Parallelismus zu der Leichtig-

keit zeigt, mit der sie im Körper aufgespalten werden können. Danach könnten Proteine, welche der Wirkung proteolytischer Fermente unzugänglich sind und die auch bei parenteraler Zufuhr nicht abgebaut werden, keine Antigenfunktionen entfalten. Ich zitierte als scheinbare Bestätigung für die Prämisse und den daraus abgeleiteten Schluß die Untersuchungen von Carl Ten Broeck, der das biologische Verhalten der razemisierten Proteine (Eiereiweiß, Kasein) untersuchte, von denen Dakin und Dudley kurz zuvor (1913) festgestellt hatten, daß sie der Einwirkung von Pepsin, Trypsin und Erepsin widerstehen. In der Tat stellte es sich heraus, daß die Razemisierung nicht nur mit dem Verluste der fermentativen Spaltbarkeit, sondern auch mit der Einbuße der Antigenfunktion verbunden ist. Carl Ten Broeck stellte das razemisierte Eiereiweiß her, indem er eine 20%ige Lösung von Eialbumin drei Wochen lang in $\frac{1}{2}$ n-NaOH bei 37° C hielt. Landsteiner und Barron erhielten ein ähnliches Resultat schon nach kaum eintägiger Einwirkung von einfach normaler NaOH auf Pferdeserum bei Zimmertemperatur; obwohl die Lösungen beim Neutralisieren reichliche Niederschläge gaben, daher noch ziemlich unveränderte Eiweißkörper in erheblicher Menge enthielten, gaben die Sera von Kaninchen, die mit dem Alkalialbuminat immunisiert wurden, weder mit diesem, noch mit nativem Pferdeserum Präzipitation oder Komplementbindung; umgekehrt reagierte ein mit nativem Pferdeserum hergestelltes und mit diesem gut flockendes Präzipitin nicht mit dem NaOH-Serum. Trotz dieser Übereinstimmung hält jedoch Landsteiner den Zusammenhang zwischen Antigenfunktion und Spaltbarkeit der Proteine nicht für gesichert, da er sich überzeugen konnte, daß acetyliertes Eiweiß, obwohl es in der Epruvette gegen Pepsin und Trypsin absolut resistent ist, doch im Tierkörper antigene (präzipitinogene) Eigenschaften zeigt (Landsteiner und Barron, Landsteiner und Jablons, Landsteiner und Prášek). Landsteiner gesteht aber zu, daß ein abschließendes Urteil erst gefällt werden könnte, wenn man das bisher nicht untersuchte Verhalten der acetylierten Proteine im Organismus feststellen würde; die Unangreifbarkeit durch Pepsin und Trypsin in der Epruvette beweist nicht, daß die betreffenden Stoffe im Körper, speziell bei parenteraler Zufuhr intakt bleiben und unverändert zur Ausscheidung gelangen. Es wäre dringend notwendig, hier absolute Gewißheit zu schaffen. Wenn es richtig ist, daß ein Protein, welches im Organismus überhaupt nicht angegriffen werden kann, trotzdem als Antigen wirkt, so würde uns diese Tatsache zwingen, unsere Vorstellungen über die Entstehung der Antikörper von Grund auf umzugestalten und vor allem alle älteren und neueren Theorien über die Entstehung der Antikörper aus den Antigenen (Herzfeld und Klinger) aufzugeben; ferner wären die Beziehungen von Präzipitation (P. Hirsch) und Anaphylaxie zum parenteralen Eiweißabbau oder richtiger zum Abbau der parenteral zugeführten Eiweißantigene endgültig unterbrochen. Man erkennt, daß Probleme von höchster theoretischer Bedeutung durch exakte Forschungen über die razemisierten Proteine vor die Entscheidung gerückt werden können.

Sehr interessant ist die Beobachtung von Landsteiner und Barron, daß das mit NaOH behandelte Pferdeserum zwar weder Antikörper erzeugt, noch Antikörper bindet, daß aber beide Antigenfunktionen wieder zum Vorschein kommen, wenn man das Alkalialbumin mit Salpetersäure behandelt

und so in Xanthoprotein umsetzt. Das auf diese Art dargestellte Xanthoprotein zeigte genau dieselben serologischen Eigenschaften wie ein analoges, aber direkt aus nativem Pferdeserum erzeugtes Präparat, hatte also die gewöhnliche konstitutive Spezifität der Nitroeiweißkörper, wie sie von Obermayer und Pick in ihrer fundamentalen Arbeit beschrieben wurde. Das Durchlaufen der nicht-antigenen Zwischenstufe war anscheinend (bis auf unbedeutende Differenzen) irrelevant. Die Bedingungen der Antigenfunktion mußten daher im intermediären Alkalbuminat vorhanden, sie konnten aber nur irgendwie maskiert, nicht zerstört sein; tiefgreifende chemische Veränderungen dürfte die Einwirkung der Lauge somit kaum zur Folge gehabt haben, da derartige Prozesse durch Behandlung mit NH_3 nicht wieder rückgängig gemacht werden können. Vor allem erscheint die Zerstörung der aromatischen Gruppen nicht nur aus diesem Grunde, sondern auch deshalb ausgeschlossen, weil Tyrosin, Tryptophan etc. unter den Hydrolyseprodukten der razemisierten Proteine de facto vorhanden sind (Ten Broeck, Dakin und Dale). Vielleicht beruht der Verlust der Antigenfunktion durch Laugenwirkung weniger auf Änderungen der chemischen Struktur, als auf Änderungen des physikalischen Zustandes, wofür die Angabe von Landsteiner und Barron spricht, daß auch HCl das Pferdeserum seines antigenen Vermögens beraubt und daß wahrscheinlich auch dieses Acidalbuminat durch HNO_3 in antigenes Xanthoprotein verwandelt werden kann. Meines Erachtens bestehen hier innige Zusammenhänge mit den Phänomenen, welche Doerr bei der Einwirkung von konzentrierten Mineralsäuren auf Toxine und der nachfolgenden Neutralisierung der Säuren durch starke Basen beobachtet hat; auch bei den Toxinen verschwindet eine Eigenschaft und wird dann wieder regeneriert, nur ist es nicht die Antigenfunktion, sondern die primäre Giftigkeit.

In das Kapitel „Verdaubarkeit und Antigenfunktion“ gehört auch die Beobachtung, daß nur art- oder blutfremdes Eiweiß Antikörperbildung und anaphylaktische Zustände hervorruft, nicht aber arteigenes. Gerade diese Tatsache förderte die Vorstellung, daß der Organismus eingedrungene, die artspezifischen Eiweißbestände der Körpersäfte und damit die Ernährung der Zellen gefährdende Proteine ¹⁾ zu zerstören suche und befähigt sei, „Abwehrreaktionen“ für diesen Zweck in Aktion treten zu lassen. Das sind auch die Wurzeln der Lehre von der parenteralen Verdauung, in der man eine notwendige und zweckmäßige Ergänzung der fermentativen Vorgänge im Darmlumen

¹⁾ Die Antithese „artfremd“ „arteigen“, resp. „körperfremd“ „körpereigen“ (Hamburger) wurde später durch Abderhalden erweitert, da sie dem von diesem Autor angenommenen Abbau des art- und körpereigenen Plazentargewebes durch spezifische Abwehrfermente nicht mehr entsprach. Abderhalden unterscheidet auch blut- und zell-eigene Stoffe von blut- und zellfremden, die dabei doch körpereigen sein können. Schließlich stellt er noch den Begriff der zustandsfremden Substanzen auf, der auf das aus blutigem Plasma abgeschiedene Fibrin anwendbar wäre, falls die Gerinnung nichts anderes darstellen würde als eine bloße Zustandsänderung der Eiweißkolloide. Da das „im Körper entstandene Fibrin an Ort und Stelle zum Abbau gelangen kann“, und da Eiweißausscheidungen in Körperhöhlen „durch Hydrolyse beseitigt werden können“, so hält Abderhalden die Vorstellung der Abwehr fremder Stoffe durch fermentative Spaltung auch in dieser weitesten Fassung für gerechtfertigt. Gegen Herzfeld und Klinger, die das teleologische Gepräge des Ausdruckes „Abwehrfermente“ beanstanden, bemerkt Abderhalden, daß er auf diese Bezeichnung kein Gewicht lege und sie nur angewendet habe, weil er keine geeignete zu finden vermochte.

erblickte. Gegen arteigenes Eiweiß braucht der Körper keine Waffe, es wird parenteral nicht angegriffen und wirkt daher auch nicht antigen.

Nun wissen wir durch Dale und Hartley, daß im Blutplasma (Serum) drei Antigene existieren, daß also die Vorstellung von der einheitlichen, die Zellen jedes Individuums derselben Art umspülenden Eiweißlösung nicht mehr richtig ist. Andererseits lehren die Untersuchungen von Doerr und Berger, Meyer, Hurwitz und Taussig, Cervello, Misch u. v. a., daß die absoluten und prozentuellen Mengen dieser drei Antigene erheblich schwanken, nicht nur bei verschiedenen Individuen, sondern beim gleichen Individuum zu verschiedenen Zeiten. Es wäre daher immerhin möglich, daß auch artgleiche, eventuell sogar individuumgleiche Sera wie Antigene wirken.

J. Schiller beobachtete bei drei Kaninchen, denen er wiederholt größere Mengen Kaninchenserum injizierte, im Anschluß an eine letzte Injektion anaphylaktische Anfälle, die bei zwei Tieren letal endeten; Isoagglutinine konnten bei keinem der drei Kaninchen nachgewiesen werden. A. Netter sah einen jungen Mann, bei dem sich acht Tage nach intraspinaler Injektion von menschlichem Serum Urtikaria, Schwellungen der Lymphknoten und Gelenkschmerzen einstellten. Ebenso berichtet P. L. Marie über zwei Fleckfieberkranke, welche auf die zweite intravenöse Injektion von menschlichem Rekonvaleszentenserum nach 7 resp. nach 10 Tagen mit typischen Serumexanthenen reagierten; bei einem der beiden Patienten wurde nach einer weiteren Woche eine dritte Einspritzung ausgeführt, die aber ohne Folgen ertragen wurde (Desensibilisierung?). Im Blute des einen Falles traten einige Tage nach der Injektion Präzipitine für andere Menschensera auf, welche längere Zeit persistierten; das Blutserum des zweiten Falles gab nur unmittelbar nach Ausbruch des Exanthems schwache Flockungen mit verschiedenen anderen Menschensera.

Beim Menschen kann somit nicht nur Isolysin- und Isoagglutinin-, sondern auch Isopräzipitinbildung eintreten; doch sind solche Ereignisse anscheinend selten, da von 21 mit menschlichem Rekonvaleszentenserum intravenös gespritzten Kranken nur zwei einen Anfall von Serumkrankheit bekamen. Ich halte es übrigens für wichtig, daß auch in diesen Fällen die Antikörperproduktion nicht durch normales, sondern durch Rekonvaleszentenserum angeregt wurde; Infektionen verändern das Bluteiweiß erheblich, indem sie das Verhältnis Albumin : Globulin oft ins Gegenteil verkehren (Hurwitz und Meyer).

Ob Zellen (Spermatozoen, Erythrozyten, Bakterien) als Anaphylaktogene fungieren d. h. spezifisch sensibilisieren und beim vorbehandelten Tier einen letal verlaufenden Schock mit typischem Obduktionsbefund auslösen können, darf vom Standpunkte der zellulären Theorie der Anaphylaxie bezweifelt werden. Für die humorale Auffassung war es fast selbstverständlich, daß das in solchen Zellen enthaltene, art- oder organspezifische Eiweiß nicht nur aktiv zu präparieren, sondern auch schockauslösend zu wirken vermag; man identifizierte die anaphylaktischen Antikörper mit den lytischen Ambozeptoren und dachte, daß die Schockphänomene auf einer in der Blutbahn ablaufenden Reaktion zwischen diesen Antikörpern und den reinjizierten Zellen unter Mitbeteiligung des Komplementes beruhen (Friedemann, Friedberger). Das sogenannte „anaphylaktische Gift“ konnte sich natürlich aus geformtem Material ebenso gut „abspalten“, wie aus den kolloidal gelösten Serumproteinen. In der Tat wurde aktive und passive Erythrozytenanaphylaxie von mehreren Autoren beschrieben, so daß der Beweis *via facti* gelungen zu sein schien. Da wir aber

derzeit allgemein die anaphylaktische Kondition auf einen in Gewebszellen fixierten Antikörper beziehen, erscheint es unverständlich, wie derselbe mit dem in die antigenen Zellen eingeschlossenen Eiweiß abreagieren soll; die Sensibilisierung durch Zellen kann vorgestellt werden, da eine langsame Lösung derselben hierbei nicht hinderlich sein würde, dagegen gerät die Auslösung des Schocks durch intakte Zellen mit der Theorie der im Gewebe sitzenden Antikörper in Kollision. Nun fanden Zinsser und Parker, daß Bakterienzellen entweder gelöst oder extrahiert werden müssen, wenn sie den Uterus präparierter Meerschweinchen zur Kontraktion bringen sollen. Weiters zeigten Schiff und Moore unter der Leitung von Friedberger, daß sich Meerschweinchen mit gewaschenen Rinder- und Menschen-Blutkörperchen in der Regel nicht aktiv präparieren lassen d. h. daß die vorbehandelten Tiere bei der intravenösen Reinjektion der betreffenden Erythrozytenarten fast nie Erscheinungen zeigen. Nur ganz ausnahmsweise reagiert ein oder das andere Exemplar mit akutem Exitus. Bei diesen Ausnahmen und den positiven Versuchen anderer Autoren dürfte es sich jedoch vermutlich gar nicht um Anaphylaxie handeln. Wenn sich im Blute eines Tieres Hämolsine und Hämaggutinine befinden und man reinjiziert die betreffenden Blutkörperchen intravenös, so muß man natürlich Embolien, Thrombosen, Schocktod und sekundäre Lungenblähung bekommen, wie das bereits an anderer Stelle auseinandergesetzt wurde; doch sind das keine anaphylaktischen Reaktionen¹⁾. Daß die Meerschweinchen in den Versuchen von Schiff und Moore so selten Schocksymptome zeigten, rührt daher, daß sie eben meist keine Lysine produzieren; spritzt man fertige Hämolsine (vom Kaninchen) ein, imitiert man also die passiv anaphylaktische Versuchsanordnung, dann hat die Reinjektion der Blutkörperchen regelmäßig akuten Exitus zur Folge. So ist es dann auch nicht mehr paradox, daß Kaninchen ein so schlechtes Objekt für aktiv und passiv anaphylaktische Experimente mit gelösten Anaphylaktogenen darstellen, daß dagegen die vermeintliche Erythrozytenanaphylaxie gerade bei dieser Tierspezies und im Gegensatz zum Meerschweinchen sowohl in aktiver als in passiver Form so leicht in Erscheinung tritt; wenn ferner Friedemann feststellte, daß beim Kaninchen die Überempfindlichkeit gegen Erythrozyteninjektion sofort nach der Einverleibung des Hämolsins nachweisbar wird und daß sie in 24 Stunden bereits wieder verschwindet, so beweist das gleichfalls, daß es sich eben hier um einen rein humoralen, von der Anaphylaxie wesensverschiedenen Prozeß handelt. Nur eine Beobachtung von Doerr und Moldovan würde für die Existenz einer echten Erythrozytenanaphylaxie sprechen. Die genannten Autoren konstatierten, daß beim Meerschweinchen

¹⁾ Coca verfiert allerdings die gegenteilige Ansicht. Er prüfte die Wegsamkeit der Lungengefäße im anaphylaktischen Schock des Kaninchens und fand dieselben Verhältnisse, gleichgültig, ob der Schock durch intravenöse Injektion von gelöstem Protein oder von Erythrozyten ausgelöst wurde. Die Versuchsergebnisse deuteten in beiden Fällen auf eine spastische Kontraktion der glatten Muskeln der Lungenarteriolen hin, nicht aber auf einen Gefäßverschluß durch Embolie (agglutinierte Erythrozyten). Dann bleiben aber die negativen Ergebnisse von Schiff und Moore am Meerschweinchen, die mit vielen meiner eigenen, nicht publizierten Experimente über aktive Erythrozytenanaphylaxie völlig übereinstimmen, ganz unverständlich, ebenso wie die Empfindlichkeit des Kaninchens gegen „Erythrozytenanaphylaxie“ und seine bekannte Widerstandsfähigkeit gegen Reinjektionen gelöster Anaphylaktogene.

die gleichzeitige Injektion von Hämolyisin in die eine und von Erythrozyten in die andere Jugularis keine Symptome hervorruft, ebensowenig wie die Injektion der Gemische, sondern daß man genau so wie bei der passiven Serum-anaphylaxie eine Latenzzeit einschalten muß. Diese Versuche, gering an Zahl, müßten wiederholt werden. Sollten sich die Resultate bestätigen lassen, so müßte man entweder annehmen, daß durch intravasale, rasch einsetzende Lyse Stromaproteine in Lösung gehen, die mit dem zellständigen Antikörper abreagieren oder daß solche Proteine infolge der durch den Defibrinierakt gesetzten Schädigung in manchen Erythrozytensuspensionen schon vor der Injektion vorhanden sind. Versuche am isolierten Uterus, wie sie Zinsser und Parker mit Bakterien angestellt, würden auch hier recht förderlich sein.

Schließlich sei noch erwähnt, daß nicht nur Warmblüter, sondern auch Poikilotherme Präzipitine produzieren. Cantacuzène injizierte in den Fuß von Weinbergschnecken (*Helix pomatia*) Säugetierblut und fand, daß ihr Serum nach etwa 5 Wochen Präzipitine enthielt, welche mit dem injizierten Serum-eiweiß ausflockten, längere Zeit hindurch bestehen blieben und insofern thermostabil waren, als sie das dreiviertelstündige Erhitzen auf 55° C ertrugen, erst bei 60° abgeschwächt und bei 65° zerstört wurden.

III. Anaphylaktische Antikörper.

a) Komplexe Antikörper.

Der Nachweis des anaphylaktischen Antikörpers wird bekanntlich durch die (homologe oder heterologe) Übertragung der spezifischen Eiweißüberempfindlichkeit mit dem Serum eines vorbehandelten Tieres auf ein normales erbracht (Otto). Diese als „passive Anaphylaxie“ bezeichnete Versuchsanordnung dient auch dazu, um anaphylaktische Antikörper zu messen oder um die Wirkungsstärke der Anaphylaktogene zu bestimmen; derartige quantitative Methoden wurden von mir und meinen Mitarbeitern zuerst in die Technik des anaphylaktischen Experimentes eingeführt, haben sich rasch eingebürgert und ermöglichten zahlreiche Untersuchungen, die ohne diese Voraussetzung undenkbar gewesen wären. Da von den anaphylaktischen Antikörpern und ihren Antigenen nichts bekannt ist als ihre im anaphylaktischen Versuch zutage tretende Wechselbeziehung, so können maßanalytische Bestimmungen nur darauf hinauslaufen, daß man eine Reaktionskomponente an der anderen mißt, daß man also das Antigen bei konstantem Antikörper variiert oder umgekehrt eine bestimmte Antigenmenge als Standard wählt und ihr Verhalten zu gesetzmäßig abnehmenden Antikörperquanten prüft. Einfache Verhältnisse können sich hierbei bloß dann ergeben, wenn man in einer Versuchsreihe eben nur einen Antikörper gegen ein Antigen titriert; hingegen würde man, wie leicht einzusehen, widersprechende oder Täuschungen veranlassende Resultate erhalten, wenn ein Antikörpergemenge an einem Antigengemisch gemessen wird, speziell wenn die proportionale Zusammensetzung der Reaktionskomponenten völlig unbekannt ist. An diesem Fehler laborieren jedoch, wie wir nun auf Grund der Arbeiten von Dale und Hartley zugestehen müssen, so gut wie alle mit quantitativer Methodik ausgeführten Experimente über passive Anaphylaxie resp. über das Verhältnis des Antigens zum Antikörper. Zur Darstellung der Antikörper benützte man ausschließlich

Warmblütersera als Antigene; diese enthalten aber Euglobuline, Pseudoglobuline und Albumine, die im aktiv anaphylaktischen Experiment differieren und denen somit auch eine **Mehrheit von Antikörpern** entsprechen kann. Daß diese Folgerung zutrifft, zeigt folgende Beobachtung. Doerr und Berger erzeugten durch Immunisierung eines Kaninchens mit Pferdeserum ein Antiserum und präparierten eine Reihe gleich schwerer Meerschweinchen mit je 0,4 ccm dieses Antiserums intraperitoneal. 24 Stunden später wurden die Tiere intravenös reinjiziert mit fallenden Mengen von a) Pferde-Vollserum, b) Euglobulin, dargestellt aus derselben Probe Pferdeserum durch Aussalzen mit Ammonsulfat, c) Pseudoglobulin und d) Albumin, gewonnen auf demselben Wege wie das Euglobulin. Die drei Eiweißfraktionen wurden durch Dialyse salzfrei gemacht und auf das Ausgangsvolum Vollserum, das zu ihrer Darstellung gedient hatte, aufgefüllt. Die sorgfältig, mit allen Kautelen ermittelte Dosis letalis minima betrug für das Vollserum **ebenso** wie für das **Euglobulin und für das Albumin** genau 0,04 ccm; die Pseudoglobulinlösung vermochte keinen tödlichen Schock hervorzurufen, erzeugte aber doch noch in Dosen von 0,04—0,08 ccm mittelschwere bis schwere Symptome.

Auf den ersten Blick erscheint es völlig unverständlich, daß die Wirkung des Vollserums zwar in dem Maße abnimmt, als man dasselbe mit NaCl-Lösung verdünnt, daß dagegen die Zerlegung des Eiweißes in drei Anteile die Intensität des schockauslösenden Effektes für **zwei** der erhaltenen Fraktionen gar nicht beeinflußt und daß sogar für den dritten Anteil noch etwas übrig bleibt. Der Umstand aber, daß in dem passiv präparierenden Antiserum drei Antikörper koexistieren, von denen jeder mit seinem im reinjizierten Vollserum resp. in den einzelnen Fraktionen enthaltenen Antigen abreagiert, macht eine Erklärung möglich, die allerdings auch nicht einfach aus dem Versuchsergebnis abstrahiert werden kann¹⁾, sondern auf eine spezielle experimentelle Analyse

¹⁾ Um die wiedergegebene Versuchsanordnung zunächst ganz grob nachzuahmen, könnte man so vorgehen, daß man Meerschweinchen mit gleichen Mengen von zwei verschiedenen Antigenen aktiv präpariert und ihre Hypersensibilität durch intravenöse Reinjektion a) des Gemisches beider Antigene, b) jedes einzelnen Antigens feststellt. Würde die Dosis letalis minima des Gemisches doppelt so groß sein, wie die jedes einzelnen Antigens, dann wäre das Resultat analog dem oben zitierten und würde gleichzeitig beweisen, daß sich zwei gleichzeitig ablaufende anaphylaktische Reaktionen in ihrer physiologischen Wirkung nicht summieren. Das trifft aber, wie Massini zeigte, nicht zu. Er sensibilisierte z. B. ein Meerschweinchen mit 1 ccm Menschenserum und 1 ccm Pferdeserum i. p. und prüfte den Grad der Hypersensibilität am isolierten überlebenden Darm des Tieres. Mit 0,5—1,0 ccm Menschenserum oder 1,0 ccm Pferdeserum erhielt er nur relativ schwache Kontraktionswellen, mit 1,0 ccm des Gemisches (2:2 partes aeq.) dagegen eine sehr intensive Reaktion. Massini deutet diese und ähnliche Beobachtungen so, daß jedes Antigen an einem besonderen Rezeptor angreift und daß sich die Wirkung daher im gegebenen Fall verdoppeln mußte. Bei näherem Zusehen bestehen aber zwischen dem Versuche von Doerr und Berger und den Experimenten von Massini und seinen Mitarbeitern mehrfache Differenzen, welche offenbar das diametral entgegengesetzte Resultat verursachten. Vor allem waren die Antigene, welche Doerr und Berger benützten, untereinander nahe verwandt, so daß die Tiere, welche Euglobulin erhielten und überlebten, nicht nur für Euglobulin, sondern auch für Albumin komplett desensibilisiert waren; Massini arbeitete mit zwei heterologen Antigenen, die keine Verwandtschaftsreaktion gaben, so daß der gegen Pferdeserum desensibilisierte Muskel noch immer auf Menschenserum reagierte und umgekehrt.

aufgebaut werden müßte. Versuche, die ich in meinem Institute anstellen lasse, werden dazu beitragen, diese komplizierten Verhältnisse auf dem sich von selbst darbietenden Wege zu entwirren. Es bedarf aber schon derzeit keiner weiteren Erörterungen, um einzusehen, daß die meisten Untersuchungen über anaphylaktische Antikörper mit reinen oder doch einheitlichen Eiweißantigenen wiederholt werden müssen, um die Gültigkeit der abgeleiteten Schlußfolgerungen sicherzustellen. Wahrscheinlich werden sich bei dieser Revision, die jedenfalls ziemlich umfangreich ausfallen wird, so manche Angaben und Kontroversen älteren und jüngeren Datums in völlig geänderter Beleuchtung präsentieren. Mit diesem Vorbehalt sind auch die nachstehenden Ausführungen aufzunehmen.

b) Titration der anaphylaktischen Antikörper.

Was die Titrierung des anaphylaktischen Antikörpers durch die zur Tötung der passiv sensibilisierten Meerschweinchen erforderlichen Antigenmengen anlangt, hat Weil festgestellt, daß ein auch nur annähernd umgekehrt proportionales Verhalten lediglich in einem eng begrenzten dosologischen Intervall besteht. Er präparierte z. B. eine Meerschweinchenserie mit 0,05 ccm eines Immunerums vom Kaninchen und bestimmte die minimale tödliche Antigendosis (es handelte sich auch hier um artfremdes Serum!) mit 0,05 ccm; mit 0,1 ccm Immuneserum passiv sensibilisierte Tiere konnten schon durch Reinjektion von 0,03 ccm Antigen akut getötet werden, die Dosis letalis war somit zwar nicht um 50, aber doch um 40% gesunken; bei einer weiteren Steigerung des Antiserums um $33\frac{1}{3}\%$ (0,133 ccm) erfolgte jedoch ein Absturz der Dosis minima letalis um volle 90%. Ähnliche Resultate bekamen Thomsen (vgl. S. 190), sowie Doerr und Berger. In der folgenden Tabelle ist z. B. eine von mir durchgeführte Auswertung eines Antimenschenserums vom Kaninchen wiedergegeben; links steht die passiv präparierende Dosis dieses Antiserums, rechts die korrespondierende, bei intravenöser Probe eben noch akut letale Menge des Antigens (Menschenserum), reduziert auf 100 g Meerschweinchen-gewicht:

0,1 ccm Antiserum	0,01 ccm Menschenserum
0,2 „ „	0,004 „ „
0,4 „ „	0,0033 „ „
0,8 „ „	0,0058 „ „
1,6 „ „	0,007 „ „

Bei einem anderen Antimenschenserum gestaltete sich das Ergebnis wie folgt:

0,1 ccm Antiserum	0,047 ccm Menschenserum
0,2 „ „	0,0078 „ „
0,4 „ „	0,0075 „ „
0,8 „ „	0,0026 „ „

Zwischen dem Anstieg der passiv präparierenden Dosis Antiserum und dem Abfall der letalen Antigenmenge bestand somit keine einfache Beziehung. Bei der Verwendung kleiner Dosen präparierte ferner das erste Antiserum besser als das zweite, im Bereiche der hohen Dosen (0,8 ccm) kehrte sich das Verhältnis um. Letztere Beobachtung konnte bereits J. L. Burckhardt machen, führte dieselbe jedoch unter dem Einflusse von Friedberger auf

Antigenreste zurück, welche neben dem Antikörper im Immunserum vorhanden sind und aus irgendeinem, nicht angegebenen Grunde weder im Spender noch im Empfänger des Immunserums abreagieren, sondern erst bei der Reinjektion, bei der Zufuhr neuer Antigenmengen (mit welchen sie sich dann summieren) in Aktion treten. Obwohl diese Auffassung beweisend widerlegt wurde, hält Friedberger an derselben fest; sie kann schon deshalb nicht stimmen, weil ein und dieselbe Probe Immunserum in großen Mengen anscheinend schlechter sensibilisiert als in kleinen. Die Ursache liegt vielmehr in der von Weil nachgewiesenen Schutzwirkung, welche der frei im Blute zirkulierende Antikörper ausübt, indem er einen Teil des reinjizierten Antigens bindet und dadurch von den Zellen des Tieres, die für die anaphylaktische Reaktion allein in Betracht kommen, ablenkt. Die Zellen des Meerschweinchenorganismus vermögen nun vermutlich nur ein bestimmtes Quantum des passiv einverleibten Antikörpers an sich zu reißen; der Überschuß bleibt frei und erhöht die zur Auslösung eines letalen Schocks notwendige Antigenmenge. Es existiert somit für jedes passiv präparierende Immunserum ein Wert, für welchen der anaphylaktische Zustand optimal, die letale Reinjektionsmenge des Antigens daher minimal ist (Thomsen); und es erscheint nur natürlich, wenn dieser Wert (volumetrisch bestimmt) bei einem gut präparierenden, viel Antikörper enthaltenden Immunserum niedriger liegt als bei einem Serum mit geringerem Antikörpergehalt. Da jenseits des optimalen Wertes die letalen Antigenmengen nach der zellulären Theorie wieder ansteigen müssen, so wird sich unter Umständen das Verhältnis derselben bei zwei miteinander verglichenen Immunsera umdrehen können, ganz wie das Burckhardt beschreibt. In der Tat liegt bei schlecht präparierenden Immunsera der optimale Wert sehr hoch. Bei einem von Doerr und Berger beobachteten Antiserum war die minimale tödliche Reinjektionsdosis Antigen (0,2 ccm Pferdeserum) erst erreicht, wenn die Tiere mit 3,0 ccm Antiserum sensibilisiert wurden; darüber hinausgehende Antiserummengen (5,0 ccm) präparierten wieder scheinbar schlechter d. h. man benötigte wieder größere Antigenmengen zur Auslösung einer maximalen Reaktion. Man darf in diesen Verhältnissen wohl eine erneute Bestätigung für die Richtigkeit der zellulären Theorie erblicken (Doerr und Berger).

e) Identität von anaphylaktischem Antikörper und Präzipitin.

Eine Reihe von Arbeiten beschäftigen sich auch wieder mit der Frage, ob der anaphylaktische Antikörper mit dem Präzipitin identisch sei oder nicht. Vielfach wird dabei so vorgegangen, daß man das geradezu überwältigende Beweismaterial, welches für die Identität spricht, beiseite schiebt und irgendeine unbedeutende, ihrem Wesen nach nicht einmal bekannte, geschweige denn eindeutige Inkongruenz heranzieht, die als Argument für die Verschiedenheit dienen soll. Unterzieht man die Einwände einer Kritik, so fallen sie meist in sich selbst zusammen. Es soll nur auf einige Punkte hier hingewiesen werden.

Loewit und Bayer zitieren z. B. als Gegengrund, daß Meerschweinchen schlechte Präzipitinbildner, dabei aber zur Auslösung der Anaphylaxie ungemein geeignet sind, während die als gute Präzipitinproduzenten bekannten Kaninchen ein minder günstiges Objekt für anaphylaktische Versuche darstellen. Nach

meinen Erfahrungen verhalten sich so wie das Meerschweinchen auch noch Hund und Ziege; nur spricht das in keiner Weise gegen die Identität von Präzipitin und anaphylaktischem Antikörper, sondern ist bloß eine selbstverständliche Konsequenz der zellulären Theorie, derzufolge nur der zellständige Antikörper Anaphylaxie bedingt, während der im Blute zirkulierende schützt.

Friedberger, Schiff und Moore zerlegten ein Antiserum, indem sie dasselbe dialysierten und CO_2 einleiteten; nach dem Abzentrifugieren des Niederschlages (Globulinfraktion“) wurde dieser sowohl wie die überstehende Flüssigkeit („Albuminfraktion“) auf das passive Präparierungsvermögen untersucht. Beide Fraktionen sensibilisierten, die „Albuminfraktion“ allerdings anscheinend weit stärker als die „Globulinfraktion“; häufig war aber auch die „Albuminfraktion“ im Vergleich zum Vollserum erheblich abgeschwächt. Friedberger sieht in diesem Versuch den sichersten Beweis dafür, daß die passive Präparierungsfähigkeit nicht allein vom Antikörpergehalt abhängig ist, da sich „die Antikörper bekanntlich fast quantitativ in der Globulinfraktion finden“. Was damit gesagt sein soll, ist absolut unverständlich. Welche Antikörper befinden sich bekanntlich quantitativ in der Globulinfraktion? Die Präzipitine? Dann wären die anaphylaktischen Reaktionskörper von den Präzipitinen de facto teilweise abtrennbar, daher höchstwahrscheinlich auch von ihnen verschieden. Friedberger schreibt aber schon in der nächsten Zeile: „Es ist an der Identität des anaphylaktischen Reaktionskörpers mit dem im Reagenzglas nachweisbaren Antieweißkörper nicht zu zweifeln“ und entkräftet damit sein eigenes Experiment und die von ihm selbst gegebene Interpretation desselben. Abgesehen davon hätte die Auswertung der passiv präparierenden Kraft des Immunerums sowie der aus demselben hergestellten Fraktionen nicht, wie das geschah, durch Bestimmung der letalen Reinjektionsdosis¹⁾, sondern der kleinsten präparierenden Menge Immunerum resp. Immunerumglobulin und Immunerumalbumin erfolgen müssen; dann fehlt die effektive Messung der präzipitierenden Kraft des Immunerums und seiner beiden Fraktionen, so daß man nicht erfährt, ob das „Albumin“ nicht (vielleicht gerade im Verhältnis zu seinem Präparierungsvermögen) auch präzipitiert hat. Endlich stimmen die durch Fraktionierung der Antisera mit CO_2 und Dialyse erhaltenen Resultate nicht mit den Ergebnissen einer anderen, von den Autoren gleichfalls untersuchten Globulin-Albumin-Trennungsmethode überein; bei der vollständigen Ausfällung der Globuline mit MgSO_4 ergab sich nämlich, daß nunmehr die Albuminfraktion gar nicht oder fast gar nicht präparierte, wohl aber die Gesamtglobuline des Immunerums, freilich anscheinend in geringerem Grade als das intakte, nicht fraktionierte Immunerum selbst.

Ernster zu nehmen sind verschiedene von R. Weil gegen die Identität von anaphylaktischem Antikörper und Präzipitin erhobene Bedenken.

Weil vermochte die präzipitierende Wirkung der Antieweißera durch Erhitzen auf 70°C (nach vorausgegangener Verdünnung) aufzuheben, während das passive Präparierungsvermögen erhalten blieb. Zweitens wollte er sich überzeugt haben, daß die Neutralisation von Antigen und Antikörper bei der Präzipitation nach anderen Gesetzen erfolgt als bei der Anaphylaxie. Und drittens fand er, daß gewaschene, in Na_2CO_3 aufgelöste Präzipitate noch passiv präparieren, daß sie aber mit dem zugehörigen Antigen nicht mehr ausflocken.

Den Hitzeversuch hielt R. Weil selbst nicht für beweisend; wenn das Immunerum nach dem Erhitzen nicht mehr präzipitiert, so kann daraus — wie bekannt — nicht die Zerstörung des Antikörpers gefolgert werden. Man muß sich immer daran erinnern, daß nicht das Antigen bei der Immunpräzipitation ausflockt, sondern das antikörperbeladene Eiweiß des Antiserums; es hat nichts Befremdendes, daß die Flockbarkeit

¹⁾ Diese Auswertungsmethode durfte Friedberger um so weniger verwenden, als er sie auf Grund der in seinem Institute von Burckhardt vorgenommenen Nachprüfung für unzuverlässig erklärt.

des letzteren durch das Erhitzen geschädigt wird, ohne daß darunter der Eiweißantikörper leidet. In der von Ehrlich eingeführten Terminologie drückte man dieses Verhalten so aus, daß man sagte, die „haptophore Gruppe“ des Antikörpers sei thermostabil, die „ergophore“ thermolabil, wobei man aber durch das Wort „ergophor“ oder „fällend“ dem Immuneserum eine aktive Rolle bei der Präzipitation zuschrieb, die ihm de facto gar nicht zukommt (vgl. außer den älteren Arbeiten R. Doerr, P. Hirsch, Langenstraß u. a.). Wenn daher Weil seinen Hitzeversuch dahin kommentiert, daß für die passive Sensibilisierung nur die thermostabile, haptophore Gruppe des Eiweißantikörpers in Betracht kommt, so beinhaltet diese Formulierung einen Rückfall in überwundene Vorstellungen. Es wäre folgende Fassung derzeit korrekter: Das passive Präparierungsvermögen eines Immuneserums hängt von seinem Gehalt an Eiweißantikörper ab; ob das Immuneserum *in vitro* mit zugesetztem Antigen Flockungen gibt oder nicht, ist dabei bis zu einem gewissen Grade irrelevant. Daß diese Fassung den Tatsachen gerecht wird, lehrt auch eine andere Erfahrung. Wenn man gleiche Mengen Präzipitin z. B. je 0,1 ccm zu steigenden Antigenkonzentrationen zusetzt, bleibt die Flockung schließlich aus (untere Hemmungszone); präpariert man aber eine Serie von Meerschweinchen mit je 0,1 ccm desselben Präzipitins passiv, so sterben die Tiere im akuten Schock, man mag die einfach letale Dosis oder das 200fache Multiplum derselben intravenös reinjizieren (Doerr und Berger).

Was den zweiten Einwand anlangt, der die verschiedene Neutralisation von Antigen durch Antikörper bei der Präzipitation und bei der Anaphylaxie betrifft, so wird derselbe erst verständlich, wenn man die Vorstellungen genauer kennt, die sich R. Weil in der letzten Zeit seines Schaffens über den Reaktionsablauf bei der spezifischen Immunpräzipitation zurecht gelegt hatte.

Linossier und Lemoine beobachteten bekanntlich im Jahre 1902, daß das Serum von Kaninchen, denen man große Dosen artfremder Sera injiziert hat, Antigen und Antikörper gleichzeitig enthalten kann, so daß es sowohl mit zugesetztem Antikörper, als auch mit Antigen unter Flockung reagiert. Auch *in vitro* wird durch die Entstehung des Präzipitates nicht immer eine der beiden Reaktionskomponenten total aufgebraucht, sondern es können oft beide in der überstehenden Flüssigkeit frei und unvereinigt nebeneinander nachgewiesen werden. Diese Angaben wurden wiederholt bestätigt und in verschiedener Weise gedeutet (Ascoli, Eisenberg, Gay und Rusk, von Dungern, Zinsser und Young). Manche Autoren nahmen an, daß die Reaktion nach dem Massenwirkungsgesetz verlaufe (Hamburger, Arrhenius); dann müßten aber die erwähnten Kaninchenserumarten außer freiem Antigen und freiem Präzipitin auch die Verbindung beider enthalten, welche ihr Vorhandensein durch ihr Komplementbindungsvermögen verraten würde; solche Sera binden aber eben kein Komplement (Gay und Rusk, Zinsser und Young), weshalb Zinsser und Young die Vermutung aussprachen, daß die Vereinigung von Präzipitogen und Präzipitin nicht erfolge, weil die vorhandenen Serumproteine als Schutzkolloide wirken. Von Dungern basierte dagegen seine Erklärung auf die komplexe Natur der artfremden Blutsera, in welchen mehrere Eiweißantigene existieren, denen auch mehrere Antikörper entsprechen; findet man in einem Kaninchenimmuneserum oder in einer überstehenden Flüssigkeit (nach der Präzipitation) Antigen und Antikörper frei nebeneinander, so sind das keine homologen, aufeinander streng spezifisch eingestellten Stoffe und besitzen daher auch keine Tendenz zur Vereinigung. Das Antigen kann z. B. Euglobulin, der Antikörper Antialbumin sein; da man ihren Nachweis wieder mit komplexen Reagenzien (Antikörpergemischen oder nativem Serum) vornimmt, so wird dadurch eine Täuschung herbeigeführt. Ein sicherer Beweis für diese Auffassung, die jetzt nach dem Auftreten von Dalé und Hartley wieder viel für sich hat, wurde von v. Dungern indes nicht erbracht.

R. Weil ist nun erneut auf Dungerns Ansicht zurückgekommen. Er bestätigte alle früheren Mitteilungen über die Koexistenz von Antigen und Antikörper, schränkte ihre Richtigkeit jedoch auf den Fall ein, daß man mit Antigengemischen (nativem Serum, rohem Eiereiweiß) experimentiert. Mit gereinigtem kristallisiertem Eialbumin erzielte er dagegen ganz andere Resultate. Vermengte er dieses einheitliche Antigen mit zugehörigem Immuneserum vom Kaninchen, so enthielt die überstehende Flüssigkeit nach dem Abzentrifugieren der Präzipitate entweder Eialbumin oder Präzipitin, nie aber beide gleichzeitig. Er konstatierte weiters, daß dieselbe Menge Präzipitinogen stets dieselbe Menge Präzipitin bindet, daß somit bei dieser Reaktion das Gesetz der Multipla in strengster Form gelte. Ein Danysz - Dungen-Phänomen gebe es bei der Präzipitation nicht. Diese Immunitätsreaktion verlaufe also nach dem Typus quantitativer chemischer Reaktionen; weder das Massenwirkungsgesetz noch die Adsorptionserscheinungen bei unspezifischen Flockungen verschiedener Kolloide könnten auf sie irgendwelche Anwendung finden.

Es ist begreiflich, daß Weil für diese, mit allen bisherigen Anschauungen in krassem Widerspruch stehenden Neutralisationsphänomene auf dem Gebiete der Anaphylaxie kein Pendant fand.

Aber die Nachprüfung, welche Bayne - Jones vornahm, ergab Zweifel an der tatsächlichen Richtigkeit oder Allgemeingültigkeit der von Weil für einheitliche Antigene aufgestellten Präzipitationsgesetze. Bayne - Jones verwendete kristallisiertes Eialbumin und Edestin als Präzipitinogene und konnte die Koexistenz von Antigen und Antikörper nachweisen, sowohl im Serum der Immunkaninchen, wo sie noch 48 Stunden nach der Antigeninjektion frei nebeneinander gefunden werden, als in der überstehenden Flüssigkeit nach Ablauf der Präzipitation *in vitro*.

Vereinigen sich aber Präzipitinogen und Präzipitin *in vitro* nicht nach konstanten, sondern nach variablen Proportionen, wie sie für Adsorptionen gelten, dann kann sich natürlich die Behauptung von der verschiedenen Neutralisation des Antikörpers durch sein Antigen bei der Präzipitation einerseits, bei der Anaphylaxie andererseits nur darauf gründen, daß man gleiche Reaktionsgemische nach beiden Richtungen untersucht. Das hat nun Weil nicht getan; wohl aber wurde dieser Weg von Coca und Kosakai beschritten, deren Versuche die Identität von anaphylaktischem Antikörper und Präzipitin bestätigen und um so wertvoller sind, weil sie mit einheitlichen und reinen Eiweißantigenen (Pseudoglobulin aus Pferdeserum und kristallisiertem Albumin aus Hühnereiweiß) durchgeführt wurden.

Weil präparierte Meerschweinchen mit der gleichen Menge Immuneserum passiv und desensibilisierte die Tiere partiell durch verschiedene Mengen Antigen; nichtsdestoweniger war nunmehr zur Erzeugung eines letalen Schocks bei allen Tieren das gleiche Antigenquantum erforderlich. Ferner war die Dosis letalis minima für solche partiell desensibilisierte Tiere stets größer — 0,5 ccm — als für nur sensibilisierte, selbst wenn man die passive Präparierung mit den kleinsten Mengen Antiserum vorgenommen hatte; sie betrug im letzteren Falle nicht mehr als 0,05—0,005 ccm. Weil war daher auf Grund solcher und ähnlicher Versuchsanordnungen überzeugt, daß die Reaktion zwischen Antigen und Antikörper im Organismus des sensibilisierten Meerschweinchens ganz anders ablaufen müsse als in der Epruvette, und daß sich außerdem der partiell neutralisierte Antikörper im Tiere anders verhalte wie der intakte. Er hielt die beiden Phänomene für Unika, die weder auf dem Gebiete der Präzipitinreaktion *in vitro*, noch überhaupt in

der Immunitätsforschung ein Analogon besäßen. Coca und Kasakai bemerken hierzu mit Recht, daß Weil gar nicht versucht hat, die bei der Anaphylaxie beobachteten Ab-sättigungserscheinungen im Präzipitationsversuch nachzuahmen. Sie füllten diese Lücke aus, indem sie bestimmte Mengen Präzipitin mit gemessenen Quanten Antigen versetzten, die entstandenen Präzipitate abzentrifugierten und die minimale Antigenmenge bestimmten, die in der überstehenden Flüssigkeit erneute Flockung hervorrief. Als Pendant hierzu dienten Meerschweinchen, die mit den gleichen Mengen Präzipitin passiv präpariert und mit den nämlichen Quanten Antigen desensibilisiert wurden; die nach der Desensibilisierung zur Erzeugung des Schocks nötige minimale Antigenmenge wurde austitriert und es ergab sich derselbe Wert, der in vitro mit dem partiell neutralisierten Präzipitin die zweite Flockungsreaktion lieferte.

Diese, noch anderweitig variierten Experimente lehren nicht nur, daß das Präzipitin in vivo nicht anders reagiert als in vitro, sondern stellen einen weiteren, wohl sehr überzeugenden Beleg für die Identität von anaphylaktischem Antikörper und Präzipitin dar (Coca und Kosakai). Vielleicht kann man sogar angesichts der auffälligen von Coca und Kosakai erzielten zahlenmäßigen Übereinstimmungen noch einen Schritt weitergehen und der Vermutung Raum geben, daß nicht nur die Reaktionskomponenten bei der Präzipitation und Anaphylaxie gleich sind, sondern daß auch das Reaktionsgeschehen dasselbe ist, daß also der anaphylaktische Schock nichts anderes ist als eine Präzipitation, eine Ausflockung von zellständigem Antikörper durch zutretendes Antigen, eine Ansicht, die Friedberger ursprünglich vertrat und für die Doerr und Ruß zuerst experimentelles Beweismaterial beibrachten.

Die dritte Angabe von Weil, daß gewaschene spezifische Präzipitate passiv sensibilisierend wirken, konnten Coca und Kosakai nicht bestätigen. Nach Coca und Kosakai enthält das Präzipitat weder freien Antikörper (sei es nun in Form von anaphylaktischem Antikörper oder von Präzipitin), noch auch freies Antigen, sondern einen seinem Wesen nach unbekanntem Komplex, der nach keiner von beiden Richtungen reaktionsfähig ist. Löst man Präzipitate mit 1%iger Na_2CO_3 , so reagiert die Lösung mit zugesetztem Immunserum allerdings unter Flockung, aber nicht, weil in ihr disponibles Antigen vorhanden ist (Weil), sondern weil das gelöste Präzipitat als solches infolge der Neutralisation erneut ausflockt; den gleichen Effekt bekommt man, wenn man die alkalischen Präzipitatlösungen mit irgendeinem Normalserum versetzt oder wenn man einfach die Reaktion mittels Säure ändert.

Diese Arbeiten von R. Weil, sowie von Coca und Kosakai stellen nichts anderes dar als den weiteren Ausbau einer von Doerr und Moldovan eingeführten Methodik. Diese Autoren haben zuerst den in vitro ablaufenden Präzipitationsvorgang mit Hilfe des anaphylaktischen Experimentes analysiert, indem sie die Niederschläge sowohl als die überstehenden Flüssigkeiten auf ihren Gehalt an sensibilisierendem Eiweißantigen (Anaphylaktogen) prüften und konstatierten, daß bei der Präzipitinreaktion unter geeigneten quantitativen Bedingungen erhebliche Mengen von sensibilisierendem Eiweißantigen verschwinden d. h. nicht mehr nachweisbar werden. Sie zogen daraus den Schluß, daß „artspezifisches körperfremdes Eiweiß ein einheitliches Antigen ist, welches man je nach der Art der Beobachtung seiner Wirkung als Präzipitinogen oder Anaphylaktogen bezeichnet“. Da das Eiweiß des Immunserums erhalten blieb, während der an demselben haftende

Antikörper bei der Reaktion verbraucht wird, folgerten Doerr und Moldovan überdies, daß das Präzipitin mit dem artspezifischen Eiweißkomplex des Immunserrums nicht identisch sein könne. Die Ergebnisse von Coca und Kosakai sind, wie gesagt, Nutzanwendungen dieses Gedankens, den Schicksalen der anaphylaktischen Reaktionskomponenten bei ihrer nitro-Reaktion nachzuspüren und damit gleichzeitig Beweise für die Identität von Präzipitation und Anaphylaxie zu erbringen. Auch Doerr und Berger haben sich diesem Thema wieder zugewendet und gefunden, daß man auf recht eigentümliche Verhältnisse stößt, wenn man Präzipitate und überstehende Flüssigkeiten von Reaktionsgemischen sowohl auf Eiweißantigenen als auf Antikörper prüft, wobei es sich empfiehlt, das Antigen durch seine schockauslösende Funktion, den Antikörper durch das passive Präparierungsvermögen nachzuweisen. Es zeigt sich dann, daß bei den Eiweißantigenen und ihren Antikörpern in keiner Weise das Gesetz der multiplen Proportionen anwendbar ist wie bei Toxinen und Antitoxinen. Ein und dieselbe Menge Antimenschenserum neutralisiert mit 1000 schockauslösenden, letalen Antigeneinheiten¹⁾ versetzt 250, mit 100 Einheiten vermischt nur 80 Einheiten. Absolut genommen ist daher der Antigenverbrauch im ersten Falle größer, prozentuell aber weit kleiner; weiters erscheint die durch den ersten Versuch gerechtfertigte Erwartung, daß 100 Antigeneinheiten durch die verwendete Menge Immunserrum komplett neutralisiert werden würden, im zweiten nicht erfüllt. Dieser Reaktionsablauf erklärt sich durch die kolloidalen Eigenschaften der Reaktionskomponenten und legt erneut den Gedanken nahe, daß es sich um Adsorptionen handeln könnte, womit aber der Einfluß der chemischen Struktur des Antigens noch keineswegs ausgeschlossen wäre; Dale und Hartley verweisen darauf, daß die Verbindung zwischen Enzym und angreifbarem Substrat vermutlich gleichfalls eine Adsorption ist, welche jedoch von der chemischen Konstitution des Substrates entscheidend bestimmt wird.

d) Spezifität der anaphylaktischen Antikörper.

Die anaphylaktischen Antikörper sind ebenso wie die Antigene spezifisch. Man könnte diese Aussage als überflüssig und irreführend zurückweisen, da in Wahrheit weder die Antikörper noch die Antigene als spezifisch bezeichnet werden dürfen, sondern nur ihre gegenseitigen Beziehungen; daher muß jeder Antikörper selbstverständlich denselben Grad von Spezifität besitzen wie das korrespondierende Antigen. Das ist aber nicht richtig. Vielmehr entsprechen einem Antigen mehrere, durch ihre Spezifitäten voneinander abweichende Antikörpertypen. Im allgemeinen hat sich herausgestellt, daß die einmalige Einwirkung kleiner Antigenmengen auf den Organismus die Entstehung von Antikörpern mit besonders strenger Spezifität hervorruft, während große, namentlich aber auch oft wiederholte Antigenquanten die Spezifität der Antikörper erheblich vermindern und zu „Gruppenreaktionen“ Veranlassung geben. Je häufiger und in je größeren Mengen ein Eiweißantigen parenteral einverleibt wird, desto mehr sind die sich bildenden Antikörper imstande, auf heterologe Proteine einzuwirken. Dieses zuerst von Magnus beschriebene Verhalten wurde später von Wells

¹⁾ Die Einheit war für den Zweck des Versuches willkürlich fixiert worden.

und Osborne für die Immunisierung von Kaninchen mit vegetabilischen Proteinen, von Gordon u. a. für agglutinierende Meningokokkenserum und von Dale für die aktive Anaphylaxie bestätigt und ist also wohl der Ausdruck eines allgemein gültigen Gesetzes. Der Uterus von Meerschweinchen, welchen man große Dosen Pferdeserum in kurzen Intervallen eingespritzt hat, reagiert nicht nur auf die Berührung mit Pferdeserum, sondern auch auf den Kontakt mit Hammelserum durch starke Kontraktion. Präpariert man aber — wie das gewöhnlich der Fall ist — durch eine einmalige Subkutaninjektion minimaler Eiweißmengen, dann lösen nur die homologen Antigene die Reaktion aus, sei es nun am intakten Tier oder am isolierten, überlebenden Organ. Der Grad der Spezifität des aktiv anaphylaktischen Zustandes hängt daher sehr von der Art der sensibilisierenden Vorbehandlung ab; bei der üblichen Methode des aktiv anaphylaktischen Experimentes erscheint die Spezifität scharf markiert.

Um freien Antikörper d. h. antikörperhaltige Sera zu gewinnen, muß man bekanntlich „intensiv immunisieren“; man muß den Kaninchen große Antigenmengen wiederholt einspritzen. Mit Rücksicht auf das von Magnus aufgestellte Gesetz können wir daher a priori annehmen, daß die Spezifität der passiven Anaphylaxie weit geringer sein wird als die der typischen aktiv anaphylaktischen Meerschweinchenversuche. Das trifft nun zu. Schon Doerr und Ruß beobachteten, daß das Serum eines lange Zeit mit Hammeleiweiß vorbehandelten Kaninchens nicht nur gegen Hammel-, sondern auch gegen Ziegen-, Rinder-, Schweine-, Menschen- und Pferdeserum passiv zu präparieren vermochte und mit allen diesen Eiweißantigenen in vitro auspräzipitierte, und sahen darin zunächst nur die Bestätigung für die Identität von Präzipitin und anaphylaktischem Antikörper. Es ist aber klar, daß dieser Versuch auch das Gesetz von Magnus erhärtet, demzufolge Hyperimmunisierung zu partiellem Spezifitätsverlust der Antikörper führt; er lehrt ferner, daß die durch die Abnahme der Spezifität bedingten „übergreifenden“ Reaktionen durchaus nicht mehr an die „biologische“ Verwandtschaft der Organismen gebunden sind, von denen die Eiweißantigene stammen, sondern daß hier offenbar ganz andere Faktoren eine Rolle spielen. Weitere Belege zu diesem Kapitel lieferten kürzlich Friedberger und Jarré durch ihre Mitteilungen über aspezifische präzipitierende Sera.

In praktischer Beziehung werden diese Erkenntnisse nicht ohne Folgen bleiben; die Immunodiagnostik, vor allem die Differenzierung der Eiweißarten müssen von ihnen Notiz nehmen. Theoretisch aber erscheint es äußerst wichtig, daß sich der Begriff der Antigenspezifität nicht mit dem der Antikörperspezifität deckt. Wollte man schematisieren, so könnte man das Verhältnis so umschreiben, daß der Organismus auf den ersten Antigenreiz mit der Produktion streng spezifischer Antikörper antwortet, daß er auf wiederholte, starke Einwirkungen mit einer Verbreiterung der Antikörperspezifität reagiert und daß er schließlich, im dritten Stadium fortgesetzter Überschwemmung mit einem blut-fremden Eiweiß die Antikörpererzeugung einstellt. Dieses letzte Stadium existiert. Dale überzeugte sich, daß seine mit Pferdeserum hyperimmunisierten Meerschweinchen dauernd unempfindlich werden und daß auch ihre Uteri nur minimal reagierten, daß es sich somit nicht um eine maskierte,

durch den Schutz freien Antikörpers verdeckte Anaphylaxie, sondern um ein reelles Verschwinden fast des gesamten, auch des zellständigen Antikörpers handelte. Man weiß ferner, daß aus einem guten Präzipitinkaninchen sehr bald ein unbrauchbares wird, wenn man die parenterale Zufuhr des Eiweißantigens zu lange fortsetzt. Endlich scheint in diese Kategorie die alte Beobachtung von Wells zu gehören, daß Meerschweinchen, welche längere Zeit mit Eiereiweiß und Karotten gefüttert werden, zunächst gegen Eiereiweiß überempfindlich werden (enterale Sensibilisierung durch Spuren von unverändert resorbiertem Protein), dann aber allmählich ihre Hypersensibilität verlieren; nach 100tägiger Fütterung kann man solche Tiere auch durch parenterale Eiweißzufuhr nicht mehr aktiv präparieren. Wells deutet diese und ähnliche Erfahrungen dahin, daß die tägliche Resorption von Nahrungseiweiß (welche durch die Periode der Hypersensibilität nachgewiesen erscheint) die Meerschweinchen gegen das betreffende Protein refraktär und so immun macht, daß sie gegen dieses Protein nicht sensibilisiert werden können. Die Tiere sind aber weder „immun“ noch „refraktär“ zu nennen, wenn sie sich nicht mehr aktiv präparieren lassen; keine der beiden Bezeichnungen charakterisiert einen Zustand, dessen Wesen entweder im Unvermögen zur Antikörperbildung oder in der Unfähigkeit bestehen muß, zirkulierenden Antikörper an bestimmte Zellgruppen (an die glatten Muskelfasern) zu binden. Das, was hier vorliegt, ist vielmehr Anergie gegen Antigene.

e) Persistenz des Antikörpers im passiv und im aktiv immunisierten Organismus.

Der passiv einverleibte, im heterologen (Kaninchen-) Antiserum enthaltene Antikörper hält sich im Meerschweinchenorganismus mehrere Tage hindurch vollkommen unverändert, sowohl in quantitativer wie in qualitativer Hinsicht (Weil, Coca und Kosakai); dann nimmt die passive Überempfindlichkeit ab, um etwa am 6. bis 10. Tag zu verschwinden. Benützt man zur passiven Präparierung nicht heterologes, sondern homologes (Meerschweinchen-) Antiserum, so kann die Hypersensibilität viel länger, bis zu 60—70 Tagen nachweisbar bleiben (Weil). Darin liegt ein Kontrast zur „lebenslangen“ Dauer der aktiven Anaphylaxie nach einer einzigen Injektion einer kleinen Antigenmenge. Allerdings muß man diese „lebenslange“ Dauer nicht allzu wörtlich nehmen. Ninni nannte für das Meerschweinchen, Scott für das Kaninchen und Richet für den Hund kürzere Termine und jüngst hat Auer ganz präzise Anhaltspunkte gegeben. Für gleichartig mit Pferdeserum präparierte Meerschweinchen betrug die tödliche Reinjektionsdosis am 16. Tag 0,6 ccm, zwischen dem 68. und 225. Tag 0,05 ccm; nach 1121 Tagen lösten 0,5 ccm nur leichte Symptome aus. Bei Hunden konnte man ein Jahr nach der Sensibilisierung noch eine mächtige Blutdrucksenkung erzielen, nach 3 Jahren nicht mehr. Ähnliche Daten lieferte Thomsen; nach seinen genauen Titrationen erreichte die aktive Hypersensibilität je nach der Größe der sensibilisierenden Dosis am 25. bis 62. Tage das Maximum, fiel dann bis zum 50. bis 100. Tag steil ab, verharrte aber von da an auf einem annähernd gleichen Niveau bis zum 365. Tage; in dieser letzten Phase wirkten 0,3—0,5 ccm Antigen (Pferdeserum) intravenös injiziert noch immer tödlich. Die Differenz

zwischen der Dauer der aktiven und der passiven Anaphylaxie ist also beim Meerschweinchen wie beim Hunde doch noch recht beträchtlich und — worauf man vergessen zu haben scheint — gar nicht ohne weiteres verständlich. Bei heterologer passiver Übertragung kann man annehmen, daß der an artfremdes Eiweiß gekettete Immunkörper unwirksam wird, sobald der gegen dieses Eiweiß gerichtete Antikörper im Organismus auftritt; damit stimmt die 10tägige Dauer der heterologen passiven Anaphylaxie. Bei homologer passiver Übertragung hängt aber der Antikörper an arteigenem Eiweiß und wird — der zellulären Theorie zufolge — ebenso zellständig, wie er es beim aktiv präparierten Tier sein muß. Die aktive Anaphylaxie kann nicht als erhöhte Bereitschaft zur Antikörperproduktion aufgefaßt werden; soll akuter Schock eintreten, so muß der Antikörper bereits vorhanden sein. Es ist daher nicht einzusehen, warum der Antikörper aus den passiv sensibilisierten Zellgebieten in 60 Tagen, aus den nämlichen Zellen des aktiv präparierten Organismus erst nach Jahresfrist schwindet. Besteht zwischen artgleichem und individuumgleichem Eiweiß noch immer ein so großer Unterschied? Oder ist die Art der Bindung zwischen Zelle und von außen zugeführtem Antikörper loser als zwischen Zelle und autochthonem Antikörper? Und was heißt autochthon? Heißt das, daß der Antikörper nur im gleichen Organismus oder daß er in der anaphylaktisch reagierenden Zelle selbst entstanden ist? Produktionsstätten und Sitz des Antikörpers müssen ja nicht notwendig miteinander identisch sein; auch im aktiv sensibilisierten Tier könnte der Antikörper z. B. in den Lymphknoten erzeugt und in den glatten Muskelfasern sekundär gebunden werden, so daß das reagierende Gewebe eben auch nur passiv sensibilisiert sein würde (Doerr).

Es sind das nicht die einzigen Rätsel, vor welche uns die zelluläre Theorie der Anaphylaxie stellt. Die passive Sensibilisierung gelingt nur beim Meerschweinchen oder beim Hunde leicht und regelmäßig, sehr schwer, unregelmäßig und unvollkommen dagegen beim Kaninchen. Es wurde mehrfach angegeben, daß die negativen Resultate durch die Versuchsanordnung verursacht seien, indem die Latenzzeit der passiven Anaphylaxie beim Kaninchen fehlt (Manwaring, Scott) und die passiv erzeugte Hypersensibilität schon in 24 Stunden wieder verschwindet (Friedmann). Abgesehen davon, daß die Flüchtigkeit der passiven Kaninchenanaphylaxie mit allen anderen Erfahrungen der Immunitätsforschung in Widerspruch stünde, hat Arthus konstatiert, daß die Ergebnisse negativ bleiben, man mag das Intervall zwischen Einspritzung des Antiserums und intravenöser Reinjektion des Antigens so kurz oder so lang wählen, als es einem beliebt (einige Minuten bis zu 6 Tagen). Nur ganz ausnahmsweise und bei intensiver Vorbehandlung des Serumspenders erhält man leichte Reaktionen (Blutdrucksenkung, Dyspnoe) und dann erweist sich auch beim Kaninchen eine Zwischenzeit von 24 bis 30 Stunden als optimal. Der gute Präzipitinbildner, welcher die produzierten Antikörper leicht und in großen Mengen ins Blut abstößt, läßt sich somit tatsächlich passiv sehr schwer sensibilisieren, ganz im Gegensatz zu den schlechten Präzipitinbildnern (Hund und Meerschweinchen). Bei jenen Tierspezies also, bei denen der Antikörper die Tendenz hat, zellständig zu bleiben, zeigt er auch die erhöhte Fähigkeit, bei der Zufuhr von außen zellständig zu werden; vielleicht ist das mehr als ein zufälliges Zusammentreffen. Die Ziege dürfte hinsichtlich der aktiven Präparierbarkeit und des geringen

Vermögens der Präzipitinproduktion dem Hunde nahestehen; es wäre wichtig, die Bedingungen der passiven Anaphylaxie bei dieser Tierart zu ermitteln.

Über den ganzen Fragenkomplex, der die Schicksale des passiv zugeführten anaphylaktischen Antikörpers betrifft, kann vielleicht die von Weil entdeckte, später auch von Julian Lewis sowie von Coca und Kosakai studierte „Antisensibilisierung“ bis zu einem gewissen Grade aufklären. Ich habe das Phänomen in meinem letzten Berichte bereits kritisch besprochen, möchte aber des leichteren Verständnisses wegen die von Weil erhobenen Befunde kurz anführen. Die „Antisensibilisierung“ besteht darin, daß Meerschweinchen, welchen man vorher Kaninchen-, Hammel-, Hunde- oder Menschenserum subkutan injiziert hat, mit Kaninchenimmenserum nicht mehr passiv präpariert werden können. Die Schutzwirkung stellt sich nach kleinen Dosen Serum langsamer (nach 8 Tagen) ein, während große Serummengen (8 ccm, auf 4 Tagesdosen verteilt), schon nach kurzer Zeit (3,2, ja einen Tag nach der letzten Injektion) die Resistenz gegen passive Präparierung herbeiführen. Ist der refraktäre Zustand einmal entwickelt, so hält er ziemlich lange, wenigstens bis zu 68 Tagen an. Schließlich beobachtete Weil auch, daß die normale Dauer der heterologen passiven Anaphylaxie etwas abgekürzt werden kann, wenn man den Meerschweinchen 2 bis 8 Tage vor der Einverleibung des Kaninchenantisera 0,1 ccm Normalkaninchen Serum injiziert, oder wenn man größere Dosen (0,6 ccm) 24 Stunden nach der passiven Präparierung einspritzt. Weil führte, nachdem er ursprünglich eine andere Erklärung gegeben hatte, die Erscheinungen darauf zurück, daß sich Antiantikörper bilden (Kaninchen-eiweiß-antikörper), welche das passiv präparierende Kaninchenimmenserum unwirksam machen; er fand eine Stütze dieser Hypothese in der Beobachtung, daß Kaninchenpräzipitine (die man von Meerschweinchen gewinnen kann) ganz ähnliche antagonistische Effekte entfalten. Ich bemerkte hierzu, daß mit dieser Ansicht weder die Kürze der Zeit harmoniert, nach welcher die Antisensibilisierung in Kraft tritt, noch auch der Mangel an Spezifität, indem man nicht gut annehmen kann, daß Hunde-, Menschen-, Hammeleiweiß sämtlich Antikörper gegen Kaninchenproteine zu bilden vermögen. Diese Einwände haben nun Lewis, Coca und Kosakai ebenfalls geltend gemacht; die letztgenannten Autoren fügten noch hinzu, daß die Einwirkung von Kaninchenpräzipitin auf Kaninchenimmenserum nicht zu einer Neutralisation der im Immenserum steckenden Antikörper führen muß. In der Tat beteiligt sich ja an der bezeichneten Reaktion nur das spezifische Kaninchen-eiweiß des Immunerums, nicht aber der an demselben haftende Antikörper und selbst das Kaninchen-eiweiß wird, da es die Rolle des Präzipitins übernimmt, nicht besonders in Mitleidenschaft gezogen. Coca und Kosakai vermengten ein passiv präparierendes und präzipitierendes, gegen Eiereiweiß gerichtetes Antiserum vom Kaninchen mit einem Kaninchenpräzipitin vom Meerschweinchen; nach Entfernung des entstandenen Präzipitates gab die überstehende Flüssigkeit mit Eiereiweiß ebenso starke Niederschläge, wie äquivalente Mengen des ursprünglichen Antiserums und waren auch noch imstande, Meerschweinchen passiv gegen Eiereiweiß zu sensibilisieren. Auch Gay und Stone fanden, daß bei der Präzipitation die Antikörper, welche am spezifischen Eiweiß der ausflockenden Sera haften, nicht in den Niederschlag gehen, sondern fast quantitativ in der überstehenden Flüssigkeit verharren.

Coca und Kosakai nennen die „Antisensibilisierung“ eine unspezifische Wirkung mit unbekannter Ursache und verzichten so auf einen Ersatz der Weilschen Auffassung durch eine bessere. Lewis greift dagegen auf die Konkurrenz der Antigene (Benjamin und Witzinger) zurück und damit auch auf jene Vorstellungen, welche Weil zuerst vorgeschwebt hatten. Weil dachte anfangs daran, daß die großen Mengen vorinjizierten artfremden Proteins die Zellen des Meerschweinchens gewissermaßen sättigen, so daß das später eingespritzte Kanincheneiweiß des passiv präparierenden Immunserums nicht mehr zu diesen Zellen in Beziehung treten kann. Diese Konzeption scheint mir das richtige zu treffen und fruchtbare Keime zu weiterem Eindringen in dieses Gebiet zu enthalten. Am Eiweiß des Immunserums haftet der passiv präparierende Antikörper; findet das erstere den Weg zur Zelle versperrt, so kann auch der letztere nicht an die fixen Elemente heran und damit ist das Zustandekommen der passiven Überempfindlichkeit vereitelt. Den Beweis dafür hat schon Weil selbst erbracht, indem er zeigte, daß die Vorbehandlung mit großen Dosen Kaninchen-, Hammel-, Menschenserum zwar antagonistisch gegen die heterologe passive Sensibilisierung wirkt, daß aber solche Meerschweinchen mit artgleichem Antiserum (mit dem Serum überempfindlicher Meerschweinchen) ohne weiteres passiv präpariert werden können. Den an artgleiches Eiweiß gebundenen Antikörper vermag eben die Zelle jederzeit aufzunehmen.

Nach Lewis würden also „Antisensibilisierung“ und „Konkurrenz der Antigene“ auf demselben Prinzipie beruhen und sich nur durch die Art der Beobachtung unterscheiden, indem die verhinderte Verankerung des „konkurrierenden“ Eiweißantigens im ersten Falle durch das Ausbleiben der passiven, im zweiten durch das Ausbleiben der aktiven Anaphylaxie festgestellt wird. Es wäre von großer Bedeutung, die Richtigkeit dieser Vorstellung experimentell zu sichern; denn aus ihr ergeben sich mehrere Konsequenzen von hoher Tragweite. Wären nämlich „Antisensibilisierung“ und „Konkurrenz der Antigene“ identisch, so müßte man schließen, daß

1. zwischen homologer und heterologer passiver Anaphylaxie Unterschiede bestehen, welche durch den Eiweißträger des Antikörpers bedingt sind. Derartige Differenzen scheinen übrigens de facto zu existieren und markieren sich in der Symptomatologie des Schocks resp. in den pathologisch-anatomischen Veränderungen;

2. daß die Zellen des Meerschweinchens nur mit begrenzten Mengen artfremder Proteine in eine nähere Beziehung treten können;

3. daß die sub 2. genannte Beziehung jene ist, welche aktive Antikörperbildung gegen das artfremde Protein und falls letzteres selbst der Träger eines anaphylaktischen Antikörpers ist, passive Sensibilisierung gegen das dem anaphylaktischen Antikörper korrespondierende Antigen bewirkt.

Was die dritte Folgerung bedeutet, läßt sich derzeit noch nicht ganz übersehen. Bestünde sie zu Recht, so würde die passive Anaphylaxie durch ihre Dauer, durch ihre Latenz, ihr Manifestwerden, durch die Möglichkeit ihrer Verhütung, Beseitigung und Abkürzung die bis jetzt so okkulten Vorgänge anzeigen, welche sich mit dem injizierten Eiweißantigen abspielen, vom Momente seines Eintrittes in den Organismus an bis zu seiner Desintegration. Die passive

Anaphylaxie wäre so in einem bisher unbekanntem Sinne berufen, zu einer Methode der Eiweißforschung zu werden; ihre Eignung für diesen Zweck ist durch den Umstand gegeben, daß die Antikörper am Eiweiß haften und mit demselben zugrunde gehen und daß der anaphylaktische Antikörper der einzige ist, dessen Vorhandensein in oder an fixen Gewebszellen jederzeit leicht nachgewiesen werden kann.

Die vorliegenden Versuche über „Antisensibilisierung“ und über Konkurrenz der Antigene genügen nicht für eine Urteilsbildung. Indes läßt sich manches sehr gut mit der von Lewis vermuteten Identität und den von mir daraus gezogenen Schlüssen vereinbaren. Die Dauer der Latenzperiode der passiven Anaphylaxie (Doerr und Ruß) stimmt mit dem raschen Verschwinden artfremder Proteine aus dem Blute, das sich ja auch anderweitig verfolgen läßt, überein und ebenso harmonisiert die Dauer des passiv anaphylaktischen Zustandes (6 bis 10 Tage) trefflich mit dem Eintritte der aktiven Überempfindlichkeit gegen das Protein, an welches der passiv präparierende anaphylaktische Reaktionskörper gebunden war. Letzterer Umstand würde darauf hinweisen, daß mit dem Erscheinen selbständiger Antikörper die an die gleichen Zellen gebundenen korrespondierenden Eiweißantigene samt den an ihnen haftenden Antikörpern verschwinden, daß somit eine Koexistenz von Antigen und Antikörper zwar *in vitro* und in der Blutbahn, nicht aber in oder an den Zellen möglich ist, wo eine Reaktionskomponente die Anwesenheit der anderen ausschließt.

Befremdend wirkt für den ersten Moment die Annahme, daß sich artfremde Proteine 6 bis 10 Tage unverändert an oder in gewissen Zellen halten. Hegt man jedoch die Überzeugung, daß die Fortexistenz eines Antikörpers nach Zerstörung seines Eiweißträgers nicht möglich ist, eine Überzeugung, die durch zahllose *Vitro*experimente gestützt wird, dann ist diese Annahme von dem hier diskutierten Ideenkomplex unabhängig und wird schon durch die zelluläre Theorie an sich im Vereine mit der effektiven Dauer der passiven Anaphylaxie bedingt. Dieses lange Intaktbleiben der Eiweißantigene wird uns nötigen, unsere Ansichten über den Mechanismus der Antikörperproduktion erheblich umzugestalten, worauf ich an anderer Stelle eingehen will, um nicht den Rahmen eines Sammelreferates durch Umfang und Inhalt des Gebotenen allzusehr zu überschreiten.

Betonen möchte ich jedoch hier, daß die postulierte Abhängigkeit des Antikörpers von seinem Eiweißträger selbstverständlich nicht aussagt, daß auch umgekehrt der Eiweißträger und seine Antigenfunktion zwangsläufig durch die Schicksale eines adhärennten Antikörpers beeinflußt wird. Daß diese Umkehrung nicht gilt, ist bekannt und für die passiv präparierenden Immunsere durch Doerr und Moldovan sowie Doerr und Berger bewiesen.

Klar ist ferner, daß die von Weil, Benjamin und Witzinger, Lewis angetönte und hier weiter gesponnene Richtung mit der zellulären Theorie der Anaphylaxie steht und fällt. Davon im nächsten Abschnitt.

IV. Der Sitz der Reaktion.

In meinem letzten Berichte habe ich alle von Otto, Besredka, Doerr und Ruß, R. Weil, Manwaring, Coca, Fenyvessy und Freund, W. H.

Schultz, Dale, Pearce und Eisenbrey u. a. zusammengetragenen experimentellen Beweise für den zellulären Sitz der anaphylaktischen Reaktion so ausführlich besprochen, daß es genügt, wenn ich die Interessenten auf diese Ausführungen, die allerdings nicht bei allen Autoren (Loewit - Bayer, Herzfeld und Klinger¹⁾) Beachtung fanden, erneut verweise.

Die Einwände, welche gegen die zelluläre Theorie erhoben wurden, lassen vielfach deutlich erkennen, daß ihre Urheber in das Wesen dieser Theorie nicht eingedrungen sind. Typisch in dieser Beziehung ist der stereotyp wiederholte Hinweis auf den Umstand, daß man mit den Organen präparierter Tiere die Anaphylaxie nicht passiv übertragen kann (Friedberger, Loewit und Bayer). Die zelluläre Theorie sagt aus, daß die verschiedenen Tierspezies im anaphy-

¹⁾ Herzfeld und Klinger schrieben noch 1918: „Die Hypothese, daß der Antikörper erst an funktionell wichtige Körperzellen (z. B. die Endothelien der Lungenkapillaren oder gar Zellen des Gehirns, der Leber usw.) verankert werden müßte, damit Schock zustande komme, scheint uns dagegen ganz unwahrscheinlich. Wir sehen ja im Anaphylatoxin, welches zweifellos durch genau denselben Mechanismus toxisch wirkt, daß eine Vorbereitung bestimmter Organzellen nicht erforderlich ist; der entscheidende Vorgang spielt sich vielmehr, soviel steht wohl fest, im Blute selber ab und zieht nur sekundär gewisse Organe in Mitleidenschaft. Wenn deshalb die Beteiligung von zelligen Elementen angenommen wird, so kann es sich wohl nur um solche des Blutes selbst handeln, deren Oberfläche (nicht das Innere!) mit affiziert werden könnte.“ Die Latenzzeit der passiven Anaphylaxie beim Meerschweinchen bezeichneten Herzfeld und Klinger damals als eine „merkwürdige Tatsache“, die „vorläufig noch nicht aufgeklärt sei“; vielleicht sei sie so zu begründen, daß der Schock nur zustande komme, wenn am humoralen Prozeß (an der Antigenantikörperfällung) die Blutplättchen partizipieren, eine Bedingung, die ihrerseits an die vorherige Adsorption des Antikörpers an diese Blutelemente gebunden sein könnte. Einen Versuch, diese Auffassung experimentell zu fundieren, unternahmen Herzfeld und Klinger nicht, ebensowenig wie sie die vielen Beweise für die Richtigkeit der zellulären Hypothese entkräften oder auch nur erwähnen. Es erübrigt sich daher, auf ihre Behauptungen näher einzugehen. Das Anaphylatoxin darf nicht zum Beweise herangezogen werden, da sein Konnex mit der Anaphylaxie nicht sichergestellt ist (Doerr); wäre das Anaphylatoxin für die Anaphylaxie maßgebend, so müßte man folgern, daß für letztere der Antikörper irrelevant sei, was eben nicht zutrifft. — Übrigens scheint auch bei Herzfeld und Klinger die Überzeugung von der humoralen Entstehung des anaphylaktischen Schocks nicht sehr nachhaltig gewesen zu sein. Denn drei Jahre später nennen sie, ohne daß inzwischen eigene oder fremde Versuche den Tatbestand geändert hätten, die Latenzzeit der passiven Anaphylaxie eine Beobachtung, welche den „wichtigen Aufschluß“ bietet, „daß der Schock mit den im Blute selbst sich abspielenden Reaktionen . . . nichts zu tun haben kann“, womit natürlich ihre frühere Behauptung annulliert wird. Herzfeld und Klinger wollen nunmehr den Schock auf die Erregung der zwischen die Gefäßendothelien eingelagerten sympathischen Nervenendigungen durch die in ihrer „nächsten Umgebung“ ablaufende Antigenantikörperreaktion zurückführen und beziehen die Inkubation der passiven Anaphylaxie auf die Notwendigkeit der Verankerung (Adsorption) des passiv einverleibten Antikörpers an diese Endigungen. „Es muß also gewissermaßen eine Lokalisation der spezifischen Reaktion in die Nähe gewisser Nervenendigungen erfolgen.“ Das ist aber selbstverständlich nichts anderes als eine „zelluläre“ Theorie des Schocks (mit Anlehnung an die von Nolf, Arthus, Doerr, Calvary u. a. vertretene Lehre von der Rolle des Endothels), obwohl sich Herzfeld und Klinger dagegen sträuben; „zellulär ist jede Hypothese, welche die Antigenantikörperreaktion, falls sie im Blut abläuft, für unschädlich hält und ihr nur dann die Bedeutung des schockauslösenden Agens zuerkennt, wenn sie durch vorhergehende Kettung einer Reaktionskomponente an fixe Gewebszellen zellständig wird. An welche Gewebe die Bindung erfolgt und wie man sich die Bindung vorzustellen hat, ist für die Begriffsbestimmung der „zellulären Theorien“ gleichgültig.

laktischen Schock verenden, weil an oder in ganz bestimmten Zellen der dort fixierte Antikörper mit zugeführtem Antigen abreagiert. So z. B. beruht der Schock des Meerschweinchens darauf, daß an den glatten Muskelfasern der Bronchiolen die Antigen-Antikörperreaktion abläuft und daß dadurch eine tonische Kontraktur dieser Zellen hervorgerufen wird, die zum Tod durch Erstickung führt. Schock und Schocktod bleiben daher aus 1. wenn der Antikörper nicht an diese Zellen fixiert, sondern anders lokalisiert ist z. B. in der Blutbahn, 2. wenn das von außen zugeführte Antigen nicht mit dem an die bronchialen Ringmuskeln gebundenen Antikörper reagiert, sondern irgendwo anders z. B. im subkutanen Zellgewebe abgesättigt wird, 3. wenn man die tonische Kontraktur der Bronchialmuskeln durch Atropin verhindert. Das alles sind nicht nur Ableitungen aus der Theorie, sondern Tatsachen. Wenn man nun etwa den Uterus eines anaphylaktischen Meerschweinchens exstirpiert, einem normalen Meerschweinchen in die Bauchhöhle bringt und dann Antigen einspritzt, und wenn weiter der Uterus wirklich an seine Zellen fixierten Antikörper enthält (was aus dem Schultz-Daleschen Experiment hervorgeht), was darf man dann erwarten? Bestenfalls, d. h. wenn das implantierte Organ noch funktionsfähig ist und wenn das injizierte Antigen mit ihm in Kontakt geraten kann, eine Kontraktion des übertragenen Uterus, aber doch keine Kontraktion der Bronchialmuskeln, daher auch keinen Schock. Meist ist man überdies bei solchen Versuchen so vorgegangen, daß man nicht ganze überlebende Organe, sondern Emulsionen aus Organen und zwar aus Milz, Niere oder dgl. übertragen hat und das Ausbleiben des Schocks bei der folgenden Antigeninjektion als Argument gegen die Existenz zellständiger Antikörper verwerten wollte! Fragt man sich, warum solche Experimente überhaupt angestellt und warum sie in dieser unlogischen Art interpretiert wurden, so findet man die Antwort in dem Einfluß der Vorstellung vom „anaphylaktischen Gift“, in der Idee, daß der Schock unbedingt auf einer perakuten Intoxikation mit einem löslichen Eiweißspaltprodukt beruhen müsse; ein „anaphylaktisches Gift“ müßte sich natürlich überall bilden, wo Antikörper und Antigen zusammentreffen, daher auch aus antikörperhaltigem Gewebe. Tritt man ohne vorgefaßte Meinung an die Versuchsergebnisse heran, dann sind sie nicht im Widerspruch mit der zellulären Theorie, sondern selbstverständliche Folgen derselben.

Weiters wurde die Beweiskraft der Experimente mit den durch Auswaschen der Gefäße blutfrei gemachten und isolierten Organen bestritten; daß solche Organe auf Antigenkontakt reagieren, schließe humorale Vorgänge nicht aus, da es eben nicht möglich sei, das Blut restlos zu entfernen (Friedberger, Larson und Bell). Larson und Bell fügten zur Durchströmungsflüssigkeit chinesische Tusche und überzeugten sich, daß die Kohlepartikelchen nur in relativ kleinen Teilen der Organe deponiert werden, daß daher die Durchströmungsflüssigkeit große Parzellen des Kapillargebietes gar nicht erreicht. Ferner konnte eine durch Tusche-Durchströmung geschwärzte Leber durch Lockelösung nicht heller gemacht werden. Läßt man endlich große Mengen von Lockescher Flüssigkeit durch die Lungen, die Leber oder den Uterus von Kaninchen durchfließen, so wird die austretende Flüssigkeit schließlich ganz klar und eiweißfrei; läßt man aber eine Pause von wenigen Minuten eintreten und setzt dann die Durchströmung fort, so tritt in der ersten Portion wieder

Blut und Eiweiß auf, ein Vorgang, der mehrere Male wiederholt werden kann. Auch 2000 ccm Flüssigkeit reichen nicht aus, um ein Organ blutfrei zu waschen. Larson und Bell bezweifeln daher die Bedeutung der Versuche von Dale, Coca, Schultz, Manwaring u. a. für die zelluläre Theorie, da sie nicht mit blutfreien Geweben ausgeführt wurden. Diese Zweifel, die übrigens auch Dale selbst hegte, sind jedoch unbegründet und wurden bereits vor dem Erscheinen der Arbeiten von Larson und Bell mehrfach widerlegt.

Weil hat schon 1914 die Begründung der zellulären Theorie von den technischen Mängeln der Auswaschungsmethoden unabhängig gemacht, indem er zeigte, daß der in der Latenzzeit der passiven Anaphylaxie entnommene Uterus passiv präparierter Meerschweinchen auf Antigenkontakt nicht reagiert, auch wenn man seine Gefäße nicht ausspült; der im Blute zirkulierende Antikörper ist also irrelevant. Diese Erkenntnis ergab sich ferner in zwingender Weise aus den 1912 publizierten Versuchen von Doerr und R. Pick, welche bei immunisierten Kaninchen das völlige Verschwinden der Antikörper aus der Zirkulation abwarteten und geraume Zeit nachher durch Reinjektion von Antigen einen schweren, ja tödlichen Schock auslösten. Endlich erhellt die Notwendigkeit des zellständigen und die Bedeutungslosigkeit des zirkulierenden Antikörpers auch aus der Berücksichtigung quantitativer Verhältnisse. Bei der passiven Anaphylaxie läßt sich die Gesamtmenge des im Organismus vorhandenen Antikörpers willkürlich regeln; man kann mit der passiv präparierenden Dosis Antiserum heruntergehen, bis man schließlich an eine Grenze gelangt, unterhalb welcher ein überempfindlicher Zustand von genügender Intensität nicht mehr erzielt wird. Wenn man nun Tiere gerade mit dieser Grenz dosis Antiserum passiv sensibilisiert und ihr Blut nach einiger Zeit durch das Blut eines normalen Tieres ersetzt, so besteht der passiv anaphylaktische Zustand weiter fort, obwohl der Rest von zirkulierendem Antikörper, der noch im Organismus verblieben sein kann, keinesfalls ausreichen würde, um die für das Zustandekommen eines Schocks erforderliche Hyper sensibilität hervorzurufen (Coca, Fenyvessy und Freund).

Die zelluläre Theorie nahm ihren Ausgangspunkt von der Latenzzeit der passiven Anaphylaxie beim Meerschweinchen (Doerr und Ruß, R. Weil, Coca); sie betrachtet dieses Intervall als die Zeit, welche notwendig ist, um die passiv einverleibten Antikörper an die fixen Gewebelemente zu binden. Friedberger nennt diese Verankerung eingespritzter Antikörper an die Zelle „eine ganz willkürliche Hypothese, für die wir in keiner Tatsache der gesamten Immunitätslehre den geringsten Anhalt haben“. Das ist nicht richtig. Heterologe Antikörper sind an das artfremde Eiweiß der Immunsera gekettet und verschwinden, intravenös injiziert, gleichzeitig mit diesem rapide aus der Blutbahn. Schon Madsen stellte diese Erscheinung fest, zeigte, daß die Reduktion der Antikörper im Blute, graphisch dargestellt, das Bild einer Parabel¹⁾ darbietet

¹⁾ Hamburger vertritt eine andere Auffassung. In mehrfachen Untersuchungen, die er in Gemeinschaft mit Dehne, v. Reuß und Sluka ausführte, kam er zur Überzeugung, daß das Verschwinden von artfremdem Protein und von daran haftendem Antitoxin nicht kontinuierlich in Form einer Parabel, sondern ruckweise vonstatten geht, so daß sich der Antitoxingehalt des Blutes beim Menschen, beim Kaninchen und beim Hunde mehrere Tage auf ungefähr gleichem Niveau hält, um dann plötzlich sehr stark (bis um 90%) abzunehmen, dann wieder eine Zeitlang konstant zu bleiben usw. Die Einwände, welche Hempf und Reymann gegen diese treppenförmige Elimination artfremden Antitoxins gemacht

und kam zu der Einsicht: „Der Antikörper ist ganz denselben Gesetzen unterworfen wie jedes in den Kreislauf eingeführte Eiweiß“. Madsen war es klar, daß dieses Verschwinden des Antikörpers nicht auf eine Ausscheidung durch Sekrete (Harn, Schweiß, Milch) zurückgeführt werden kann, und Dreyer und Schröder, Kraus und Joachim vermuteten bereits damals eine Bindung an die Körperzellen. Zu ganz analogen Resultaten gelangten später u. a. auch Doerr und R. Pick, indem sie agglutinierende Pferdesera in die Blutbahn von Kaninchen brachten und nach verschiedenen Zeiten den Gehalt des Blutsersums dieser Kaninchen an Agglutinin und präzipitabilem Pferdeeiweiß quantitativ feststellten; beide Meßmethoden lieferten Werte, welche fast vollkommen parallel und zwar in den ersten 24 Stunden sehr rasch, späterhin langsamer abnahmen. Die Eintragung der ziffermäßigen Daten in ein Koordinatensystem ergab wieder jene Parabeln, wie man sie in den Arbeiten von Madsen und Walbum oder von Henderson - Smith abgedruckt findet. Doerr und R. Pick traten in Anbetracht der identischen Schicksale von Bakterienagglutinin und präzipitabler Substanz der Immunsera erneut für die Eiweißnatur der Antikörper ein. Bei der Erklärung dieses „Herausstürzens“ der antikörperbeladenen artfremden Proteine aus dem Blute muß man sich vor Augen halten, daß es sich hier um hochmolekulare und nicht diffusible Kolloide handelt, welche nicht wie irgendein Salz oder wie Tetanustoxin (Thiele und Embleton) in die Lymphspalten austreten können; injiziert man Pferdeserum intravenös, so findet man selbst nach drei Stunden keine Spur davon im Chylus des Ductus thoracicus, während Tetanustoxin schon nach 30 Minuten den Weg aus den Gefäßen in die Lymphe und von dort in den Ductus zurückgelegt hat (Thiele und Embleton). Es bleibt daher gar nichts anderes übrig als eine Bindung irgendwelcher Art an Kapillarendothelien oder an Gewebszellen als Ursache des Phänomens zu supponieren.

Daß die anaphylaktischen Antikörper von dem eben formulierten Gesetz keine Ausnahme machen, lehren die Untersuchungen von Fenyvessy und Freund, welche übrigens nicht nur mit heterologem, sondern auch mit homologem Antiserum angestellt wurden. Die genannten Autoren injizierten Meerschweinchen mit einer passiv präparierenden Minimaldosis Antiserum intravenös und bestimmten die Menge anaphylaktischen Antikörpers, welche nach verschiedenen Intervallen aus dem Blute verschwunden war. Nach einer halben Stunde betrug die Einbuße an zirkulierendem Antikörper 20%, nach 4 bis 11 Stunden 40%, nach 24 Stunden 50, nach drei Tagen 75%. Bedenkt man, daß es sich um ganz rohe Schätzungen mit einem möglichen Fehler von $\pm 10\%$ handelte, so läßt sich auch hier das Gesetz des Verschwindens aus dem Blute graphisch durch eine Kurve ausdrücken, welche den von Madsen, Henderson - Smith, Doerr und R. Pick ermittelten gleicht und vielleicht nur deshalb in ihrer Konfiguration etwas abweicht, weil homologer Antikörper

haben, hält Hamburger mit Rücksicht auf frühere Befunde von Levin und auf seine eigenen Erfahrungen für nicht stichhaltig. Indes gilt Hamburgers Ansicht nicht für die Vorgänge, welche sich im Blute der Tiere innerhalb der ersten 24 Stunden nach passiver intravenöser Einverleibung artfremder Antikörper abspielen; da scheint das Parabelgesetz von Madsen jedenfalls seine Gültigkeit zu behalten (Doerr und R. Pick). Hier kommt es aber nur auf dieses Zeitintervall an; abgesehen davon würde auch eine sakkadierte Elimination am Wesen der Betrachtung nichts ändern.

gemessen wurde und weil die in die Blutbahn eingeführten Antikörpermengen sehr gering waren. (Nach Madsen ist das Verschwinden des Antikörpers aus dem Blute nicht nur eine Funktion der Zeit, sondern auch eine Funktion seiner Konzentration im Blute, was jedoch von Hempl und Reymann bezweifelt wird.)

Ein Einwand, der häufig gegen die zelluläre Theorie des anaphylaktischen Schocks erhoben wird, besteht darin, daß man die Latenzzeit der passiven Anaphylaxie, welche eines der Argumente für die Zellständigkeit des Antikörpers — wenn auch nicht gerade das wichtigste — darstellt, nur beim Meerschweinchen, nicht aber beim Hunde oder beim Kaninchen beobachtet (Herzfeld und Klinger). Ob diese Behauptung richtig ist, darf aber ernstlich bezweifelt werden.

Die meisten Versuche, welche Richet, Biedl und Kraus, Manwaring u. a. über passive Anaphylaxie beim Hunde angestellt haben, wurden so ausgeführt, daß die Experimentatoren zwischen die passive (homologe) Präparierung und die intravenöse Injektion des Antigens Intervalle von verschiedener Länge einschalteten. Aus Richets ersten Angaben ging sogar die Notwendigkeit eines solchen Intervalls in der Minimaldauer von 2 Stunden direkt hervor und er betont, daß die Erscheinungen intensiver werden, wenn man mit der Injektion des Antigens noch weiter zuwartet; er bediente sich daher ursprünglich der gleichen Versuchsanordnung, die man heute beim Meerschweinchen verwendet. Erst viel später ging er — unter dem Einfluß seiner Vorstellung von der Entstehung des Apotoxins aus Toxogenin und Antigen — zu einer anderen Technik über, injizierte aber nicht in eine Vene Immunsorum, in die andere gleichzeitig Antigen, sondern stellte Gemische der beiden Reaktionskomponenten her, die er einige Zeit stehen ließ und dann intravenös einspritzte.

In diesem Falle muß man natürlich an die Entstehung von Serotoxin in vitro denken; beweisend für das Fehlen der Latenz wäre — wie wir jetzt wissen — nur die simultane, aber getrennte Injektion von Antikörper und Antigen. Es fällt weiters auf, daß die Versuche, mit den Gemengen Schock hervorzurufen bei der Benützung von Aktinokongestin als Antigen stets mißglückten, und daß positive Resultate nur mit Mytilokongestin zu erzielen waren, obzwar Aktinokongestin im aktiv anaphylaktischen Experiment ebenso zu brauchen war wie das andere Präparat. Endlich hat Richet nicht immer reines Immunsorum, sondern auch Blut von anaphylaktischen Hunden als „Antikörper“ verwendet; stets waren die injizierten Mengen groß (50, 60 und mehr Kubikzentimeter) und nie wurde untersucht, ob das Blut resp. Serum des Spenders nicht an sich auf den Empfänger wegen des Gehaltes an Isoagglutinin toxisch wirkt (was mit Rücksicht auf die Erfahrungen von Ottenberg und seinen Mitarbeitern unbedingt notwendig gewesen wäre); dieser Einwand trifft auch manche Transfusionsversuche von Manwaring. Abgesehen davon, daß die Verhältnisse betreffs der Latenz der passiven Anaphylaxie des Hundes durchaus ungeklärt sind, erscheint für diese Tierspezies die Zellständigkeit der anaphylaktischen Reaktion erhärtet: 1. Durch die Blutaustauschexperimente von Manwaring, Pearce und Eisenbrey; 2. durch die Versuche an isolierten Organen (Manwaring, Vögtlin und Bernheim, Denecke); 3. durch den von R. Weil erbrachten Nachweis, daß das Blut von Hunden, die sich im akuten

anaphylaktischen Schock befinden oder daran eben zugrunde gegangen sind, auf normale Hunde nicht toxisch wirkt (Coca). Diese Tatsachen würden für sich allein genügen; das Fehlen der Latenz der passiven Anaphylaxie könnte sie, selbst wenn es außer Zweifel stünde, nicht entwerten, da die Verankerung des Antikörpers an die fixen Gewebszellen nicht bei jeder Tierspezies so träge vor sich gehen müßte wie beim Meerschweinchen.

Ganz analog liegen die Dinge beim Kaninchen. Auch hier entscheidet über die Richtigkeit der zellulären Theorie die Tatsache, daß die Tiere, ohne Antikörper in ihrem Blute zu besitzen, die heftigsten anaphylaktischen Reaktionen zeigen können (Doerr und R. Pick), sowie der Umstand, daß die isolierte Lunge des aktiv präparierten Kaninchens auf die Durchleitung des Antigens mit Verschuß der Arterien durch Kontraktion ihrer Muskeln antwortet und zwar auch dann, wenn man das Organ so weit als möglich von seinem (eventuell antikörperhaltigen) Blut befreit hat (Coca). Die Latenz der passiven Anaphylaxie anlangend, hat Arthus in Übereinstimmung mit den meisten älteren Angaben ihre Existenz bestätigt; die Versuche von Friedemann beziehen sich auf Erythrozytenanaphylaxie, sind daher zweifelhaft, jene von Scott und Briot stehen mit allen anderen Ergebnissen im Widerspruch und wären somit zu überprüfen.

A. S. Leyton, H. G. Leyton und Sowton exzidierten die Herzen von normalen und von gegen Pferdeserum sensibilisierten Kaninchen und durchströmten die überlebenden Organe mit Ringerlösung. Normales Kaninchenserum, normales Pferdeserum und ein Gemisch beider zur Durchströmungsflüssigkeit zugesetzt übten eine Reizwirkung aus, wobei sich das Pferdeserum als das schwächste Agens erwies. Ein Gemenge von Kaninchenimmenserum mit Pferdeserum dagegen schwächte oder sistierte die Herzaktion, sowohl beim normalen Herzen als bei einem, das vom aktiv präparierten Kaninchen stammte. Die Autoren leugnen eine direkte Wirkung des Antigens auf sensibilisiertes Gewebe und meinen, daß das anaphylaktische Gift aus Antigen und Antikörper humoral entstehe. Dieser Schluß wäre indes höchstens dann zu rechtfertigen, wenn man den Nachweis erbringen würde, daß die gleichzeitige, aber getrennte intravenöse Injektion von Antigen und Antikörper beim normalen Kaninchen Schock auslöst und daß dieser Schock durch Herzparalyse zustande kommt. Wie die Dinge derzeit liegen, könnte Serotoxineffekt am Resultat beteiligt sein; Serotoxin hat — wie Friedberger zeigte — eine sehr starke Wirkung auf den isolierten Herzmuskel. Aus den Versuchen geht nur hervor, daß das isolierte Herz des aktiv präparierten Tieres durch Antigenkontakt nicht gelähmt wird; das trifft aber auch für die Anaphylaxie vermutlich nicht zu. Das Herz ist wahrscheinlich nicht das primäre Schockorgan des Kaninchens, sondern die Lunge resp. die glatte Muskulatur ihrer Gefäße; die isolierte Lunge des sensibilisierten Kaninchens reagiert aber in der Tat auf bloße Antigenzufuhr (Coca), da ist der Zusatz von Antikörper überflüssig. Am Herzmuskel des Meerschweinchens, des klassischen Versuchstieres für die Anaphylaxie, konnten die beschriebenen Experimente nicht durchgeführt werden.

V. Die Unmöglichkeit der Umdrehung des passiv anaphylaktischen Experimentes. — Aktivierung der zellständig gewordenen Antikörper.

Wenn aber die passive Anaphylaxie nur dadurch ermöglicht wird, daß die zugeführten Antikörper zellständig werden und wenn dieser Vorgang nur durch den Eiweißträger der Antikörper bedingt ist, weil eben jedes von außen zugeführte Protein aus der Blutbahn zum Teil ins Gewebe übertritt, dann sollte auch die Umkehrung des passiv anaphylaktischen Versuches gelingen. Wenn ich also z. B. einem Meerschweinchen Pferdeserum einspritze, so verschwindet dieses gleichfalls aus dem Blute, wird daher zellständig; und wenn ich nun nach

Ablauf eines entsprechenden Zeitraumes ein präzipitierendes Antipferdeserum vom Kaninchen intravenös nachinjiziere, so wären alle Bedingungen der zellständigen Antigen-Antikörperreaktion erfüllt, es müßte der anaphylaktische Schock eintreten. Diese Art von „umgekehrter Anaphylaxie“ gibt es jedoch nicht; alle derartigen Versuche sind bis jetzt mißlungen, obwohl das Antigen bei konstanter Dosis Immuserum oder umgekehrt das Immuserum bei gleichbleibender Antigenmenge mannigfach variiert wurde (Doerr und Ruß, neuere nicht publizierte Experimente von Doerr und Berger). Merkwürdigerweise scheint es nur wenigen Anhängern der zellulären Theorie gefallen zu sein, daß hier eine Lücke klappt, vielleicht weil man sich mit der Existenz einer anderen Art von „umgekehrter Anaphylaxie“ begnügte, die von Forssmann und Hintze sowie von Doerr und R. Pick beschrieben wurde; es wird aber noch auseinander gesetzt werden, daß diese zweite, auch als „Antiserumanaphylaxie“ bezeichnete Reaktionsform nicht dem eben skizzierten Schema der reinen Umkehrung eines passiv anaphylaktischen Experimentes entspricht, sondern nichts anderes repräsentiert als einen durch seine eigentümlichen Spezifitätsgesetze charakterisierten Spezialfall der Zytotoxine, der auch symptomatologisch vom klassischen Typus der Anaphylaxie abweicht (cerebellarer Schock).

Der Widerspruch, welcher in den Ansichten der zellulären Theorie und der Unmöglichkeit einer umgekehrten passiven Anaphylaxie vorliegt, nötigt zu der Hilfshypothese, daß entweder das vorausgeschickte Eiweißantigen infolge seiner Fixierung an die Gewebszellen so modifiziert wird, daß es seine Reaktionsfähigkeit mit nachinjiziertem Antikörper einbüßt, oder daß umgekehrt vorausgeschickter Antikörper erst durch das Zellständigwerden eine Umwandlung erfährt, welche ihn instand setzt, beim Abreagieren mit dem später injizierten Antigen den Reiz zu liefern, welcher die anaphylaktischen Reizeffekte auslöst. Wahrscheinlicher ist die zweite Alternative, die „Aktivierung des Antikörpers“, die schon Biedl und Kraus als Ursache der Latenz der passiven Anaphylaxie und der Unwirksamkeit der Umdrehung des passiv anaphylaktischen Versuches supponiert haben; nur dachten Biedl und Kraus an einen humoralen Vorgang. Erst Fenyvessy und Freund, sowie später Weil, führten die „intrazelluläre Aktivierung“ in die zellulären Anschauungen ein; Weil gab an, daß sie zum Teil auch in einer Aviditätssteigerung des verankerten Antikörpers bestehen müsse.

Fenyvessy und Freund versuchten diese Verhältnisse genauer zu analysieren. Ihre sonst genügend exakte Methodik laboriert allerdings an dem Umstand, daß nicht einheitliche Anaphylaktogene und anaphylaktische Antikörper zur Anwendung gelangten, sondern artfremde Sera und die ihrer komplexen Zusammensetzung entsprechenden polyvalenten Antikörpergemische (Coca, Dale und Hartley, Doerr und Berger); doch scheint diese Fehlerquelle für die gewonnenen Resultate ohne besondere Bedeutung. Nach Fenyvessy und Freund ist das passiv (durch intravenöse Injektion von Antiserum) präparierte Meerschweinchen nach 11 Stunden bereits maximal überempfindlich, und zwar auch dann, wenn man ihm nur die passiv sensibilisierende Minimaldosis Antikörper einverleibt hat; es haben aber die Gewebe zu dieser Zeit erst 40% der Minimaldosis dem Blute entzogen und verankert; so daß man die auf den ersten Blick paradoxe Folgerung ziehen muß, daß weniger als die Hälfte der präpa-

rierenden Minimaldosis für die volle Sensibilisierung ausreicht. Doch liegt darin nichts, was befremden könnte. Wir wissen aus den Kurven von Madsen, Henderson - Smith, Doerr und R. Pick, daß der injizierte Antikörper samt seinem Eiweißträger in keinem Falle zur Gänze ins Gewebe übertritt, sondern daß sich sehr bald zwischen Gewebe und Blut ein von den Adsorptionsgesetzen beherrschter Gleichgewichtszustand einstellt. Will man also ein Tier passiv präparieren, so muß man ihm nicht die eigentliche Dosis sensibilisans minima, sondern ein solches Quantum Antikörper einspritzen, daß auf das Gewebe nach hergestelltem Gleichgewichtszustand die präparierende Minimaldosis entfällt. Mit Recht betonen Fenyvessy und Freund, daß sich daher die Begriffe der minimalen Injektionsdosis und der minimalen präparierenden Dosis bei einem beliebigen passiv sensibilisierenden Antiserum nicht decken, sondern daß letztere nur einen relativ geringen Bruchteil der ersteren beträgt.

Die exaktere Bestimmung dieses Bruchteiles erfolgte in nachstehender Art: Meerschweinchen wurden durch die minimale Injektionsdosis Antiserum intravenös sensibilisiert und in den ersten Stadien der Latenzzeit etwa die Hälfte ihres Gesamtblutes gegen normales Blut ausgetauscht. Erfolgte der Austausch innerhalb der ersten Stunde, so blieb die Anaphylaxie aus; nach einer Stunde oder später ausgeführt, änderte die Prozedur nichts an dem Verhalten der Tiere, sie wurden genau so stark überempfindlich wie Kontrollen ohne Aderlaß. Für die Sensibilisierung ist also nur der innerhalb der ersten Stunde der Zirkulation entzogene Antikörper (ca. 40% des injizierten) notwendig; was dann noch im Blute zurückbleibt, spielt keine Rolle mehr. Da aber der anaphylaktische Zustand nach Ablauf dieser ersten Phase de facto nicht besteht, sondern sich erst in einigen weiteren Stunden entwickelt, muß sich in der zweiten Phase nach erfolgter Bindung des notwendigen Antikörpers an die Zellen ein anderer, unbekannter Vorgang abwickeln, der eben der „Aktivierung“ entsprechen würde. Daß die Latenzzeit der passiven Anaphylaxie nicht einfach auf einer allmählichen Speicherung des Antikörpers beruht, daß sie somit nicht als die Zeit aufgefaßt werden kann, die verstreicht, bis der Antikörper im Gewebe die erforderliche Konzentration erreicht hat, vermochten Fenyvessy und Freund auch in der Weise zu zeigen, daß die Latenzzeit nicht abgekürzt wird, wenn man statt der einfach präparierenden Dosis Antiserum das 3—4 fache Multiplum injiziert; die Titration ergab, daß nach einer Stunde ebenfalls 40% des Antikörpers ans Gewebe fixiert sind d. h. ein größeres Quantum, als bei Anwendung der einfachen Minimaldosis überhaupt einverleibt wird; trotzdem sind, wie bemerkt, auch solche Tiere nach einer Stunde noch nicht hypersensibel.

Durch die vortreffliche Arbeit von Fenyvessy und Freund, die sorgfältigst nachgeprüft und ausgebaut werden sollte, erscheint mir nicht nur die zelluläre Theorie mehrfach und in eleganter Beweisführung bestätigt, sondern auch die Existenz der „intrazellulären Aktivierung¹⁾“ erwiesen. Es ist bezeichnend,

¹⁾ Dieser Ausdruck könnte, wenn er wörtlich genommen wird, zu Mißverständnissen Veranlassung geben. Die Zweiphasigkeit der Bindung des Antikörpers an fixe Zellen ist wahrscheinlich nicht so zu denken, daß der Antikörper zunächst ins Protoplasma eindringt und dann im Protoplasma qualitativ verändert („aktiviert“) wird. Der Antikörper haftet oft an artfremdem Eiweiß und das Eindringen des letzteren in das Zellinnere kann ohne schwere Schädigung kaum erfolgen (Herzfeld und Klinger); anderer-

wie wenig Aufmerksamkeit man dieser Arbeit geschenkt hat, speziell in der deutschen und in der französischen Literatur. Wüßten wir, worin diese intrazelluläre Aktivierung besteht, so wäre das Problem der Anaphylaxie endgültig gelöst.

Ich möchte nur darauf verweisen, daß es bei der Kürze der von Fenyvessy und Freund ermittelten Bindungszeit des anaphylaktischen Antikörpers (eine Stunde!) nicht recht wahrscheinlich ist, daß derselbe mit seinem Eiweißträger die Gefäße verläßt und an die Parenchymzellen der Organe herantritt; es wäre doch eher an die Endothelien der Kapillaren als Ort der Bindung, der Aktivierung und der Antigenantikörperreaktion zu denken. So würden die Vorstellungen von Nolf, Arthus, Doerr, Calvary u. a. über die Rolle des Endothels in veränderter, der zellulären Theorie angepaßter Form wieder aufleben und die älteren und neueren Hypothesen, welche die Existenz einer humoralen Anaphylaxie für möglich halten und Zusammenhänge zwischen der Anaphylaxie und der Gerinnungstoxizität des Blutes konstruieren (Doerr, Moldovan, Zunz, Arthus, Novy und de Kruijff, Manwaring und seine Mitarbeiter) Berücksichtigung finden. Keinesfalls ist die zelluläre Theorie mit der Lehre vom Endothel als Sitz der Reaktion inkompatibel; soweit mir bekannt, existiert keine Tatsache, welche gegen die Vereinigung beider Ansichten spräche, wohl aber gibt es manche Einzelheiten, welche in diesem Sinne zu verwerthen wären. So die Angabe von Dale, daß der isolierte Uterus normaler Meerschweinchen durch das bloße Einstellen in ein antikörperhaltiges Bad nicht passiv sensibilisiert werden kann, sondern daß man zu diesem Zwecke die Gefäße des Organs 5 Stunden lang mit dem verdünnten Antiserum durchspülen muß. Ferner die oft wiederholten Versuche, aus welchen hervorgeht, daß die Organzellen sensibilisierter Meerschweinchen das korrespondierende Antigen *in vitro* nicht zu binden vermögen (Friedberger). Dann die Veränderungen des Blutes im Schock, das Dominieren vaskulärer Funktionsstörungen unter den anaphylaktischen Symptomen u. m. a.

Weil nahm an, daß die Aktivierung des an die Zellen fixierten Antikörpers zum Teile auch in einer Aviditätssteigerung bestehen müsse. Es lag im Wesen der zellulären Theorie, daß sie von vorneherein einen Gegensatz zwischen zellständigem und zirkulierendem Antikörper konstruieren mußte; war der erstere Ursache und Bedingung des Schocks, so übernahm der zweite umgekehrt eine schützende Wirkung, indem er das von außen zugeführte Antigen neutralisierte, bevor es noch mit dem zellständigen Anteil abzureagieren vermochte (Friedberger). In der Tat konnte Weil aktiv oder passiv sensibilisierte Meerschweinchen gegen die Antigenzufuhr unempfindlich machen, indem er kurz vorher reichlich Antiserum vom Kaninchen endovenös einspritzte. Diese Beobachtung wurde von Friedberger und Hjelt bestätigt, ihre Deutung jedoch als unzutreffend bezeichnet. In

seits ist auch die Notwendigkeit einer qualitativen Änderung des Antikörpers nicht einzusehen, da der Antikörper in der Versuchsanordnung der Antiserumanaphylaxie sofort reaktionsfähig ist. Der Sachverhalt dürfte demnach so liegen, daß in der ersten Phase der Latenzzeit der passiven Anaphylaxie nur eine lockere Adsorption des Antikörpers an die Zellen vor sich geht, die sich in der zweiten Periode (der „Aktivierungszeit“) sekundär verfestigt. Erst wenn diese sekundäre Verfestigung, für welche genügende kolloid-chemische Analogien bekannt sind, hinreichend fortgeschritten ist, kann der Schock ausgelöst werden. Die Aktivierung bestünde somit nur in der Herstellung innigerer Beziehungen zwischen Antikörper und Schockzelle.

Versuchen, von welchen nur die Resultate in summarischer Form publiziert wurden, konnten Friedberger und Hjelt konstatieren, daß die passive Anaphylaxie, welche Meerschweinchen durch Injektion eines Antipferde- oder Antikatzenserum vom Kaninchen erwerben, temporär ausgelöscht werden kann, wenn man 24 Stunden nach der passiven Sensibilisierung 1,0 ccm Normalkaninchen serum intravenös einspritzt. Auch die aktive Anaphylaxie (gegen Hammeleiweiß) wurde antagonistisch beeinflußt, wenn man den präparierten Meerschweinchen 0,2—1,0 ccm Kaninchen serum vor der Reinjektion des Antigens endovenös injizierte; Pferdeserum, Hühnereiweiß, Menschen serum oder Meerschweinchen serum besaßen die Eigenschaft des Kaninchen serums nicht. Die auslöschende Wirkung hielt bei aktiver Anaphylaxie wenigstens 15, bei passiver wenigstens 24 Stunden an und war sehr bald nach der Zufuhr des antagonistischen Normalkaninchen serums nachweisbar. Es wäre erwünscht, über diese interessanten Experimente näheres zu erfahren; jedenfalls scheint aus ihnen hervorzugehen, daß die Schutzwirkung des freien Antikörpers durch die Experimente von Weil nicht bewiesen ist, sondern daß neue Versuche mit homologem, vom Meerschweinchen gewonnenen Antiserum oder mit Antiserum vom Pferde notwendig wären, da bei diesen Serumarten unspezifische antagonistische Effekte nach Friedberger und Hjelt nicht in Erscheinung traten. Später überzeugte sich übrigens Weil selbst, daß die Schutzwirkung des zirkulierenden Antikörpers nicht überschätzt werden dürfe. In der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Fälle koexistiert im Organismus freier und zellständiger Antikörper, sowohl bei aktiver als bei passiver Anaphylaxie; nur das gegenseitige Mengenverhältnis der beiden Antikörperquoten variiert innerhalb weiter Grenzen. Wenn die anaphylaktischen Schockphänomene beim Meerschweinchen trotzdem und schon mit sehr kleinen Antigendosen ausgelöst werden können, so muß man darum noch nicht eine höhere Avidität des zellständigen Antikörpers annehmen. Die Neutralisation der Präzipitinogene durch Antikörper vollzieht sich weder plötzlich noch restlos. Selbst wenn Antikörper in erheblichem Überschuß vorhanden ist, bleibt im Reaktionsgemisch Antigen frei und kann mit neu hinzugefügtem oder anders lokalisiertem Antikörper in Reaktion treten. Das erhellt aus den bekannten Reaktionsgesetzen der Immunkolloide (Bayne - Jones) und wurde für anaphylaktische Antigene und ihre Antikörper von Doerr und Berger bestätigt. Auch für die anaphylaktischen Antigene sind eben „Injektionsdosen“ und „Reaktionsdosen“ verschieden.

VI. Beziehungen zwischen den zytotoxischen Phänomenen und der Anaphylaxie. — Die Giftigkeit der hammelhämolytischen Immun- und Normalsera als zytotoxischer Effekt. Das Forssmannsche Antigen.

Die Umkehrung der passiv anaphylaktischen Versuchsanordnung ist also de facto unmöglich. Bei der normalen Reihenfolge (Antikörperantigen) konnte es durch geeignete Experimente sehr wahrscheinlich gemacht werden, daß der vorgespitzte Antikörper nach der Bindung noch irgendeine Veränderung, die wir provisorisch als Aktivierung bezeichneten, erleidet. Die „Bindung“ betrifft nicht nur den Antikörper, sondern auch das Eiweiß, an dem er haftet, da beide gleichzeitig und gleichsinnig aus der Zirkulation verschwinden. Der Vorgang kann daher nicht gut darin bestehen, daß das artfremde Protein die

Zellmembran passiert und das Zellprotoplasma durchtränkt, da ein derartiger Prozeß mit dem Fortbestehen des Lebens der Zellen wohl unvereinbar wäre¹⁾ und da die passive Präparierung nicht mit umfangreichen Gewebnekrosen einhergeht; die Hypersensibilität beruht vielmehr auf der Erhaltung der Vitalität und Reaktivität der sensibilisierten Zellen. Es kann sich also kaum um etwas anderes handeln als um eine adsorptive Anlagerung. Dieser Anlagerung muß aber auch das vorgespitzte Antigen (bei der Umdrehung der Versuchsanordnung) unterliegen; wenn das Tier auf die folgende Zufuhr des Antikörpers trotzdem nicht mit einem anaphylaktischen Schock reagiert, so kann die Ursache im Sinne der hier entwickelten Gedankengänge nur darin gesucht werden, daß die Aktivierung, die sekundäre Verfestigung des Adsorpts, nur den Antikörper, aber nicht das Protein betrifft. Nur der Antikörper tritt in jene innige Relation zur Schockzelle, welche für die Reaktion nötig ist, das Antigen nicht.

Wenn sich aber das Antigen von Haus aus in den Zellen des injizierten Tieres vorfindet, dann ist natürlich eo ipso die geforderte enge Beziehung gegeben; und dieser Fall ist auch tatsächlich der einzige, in welchem man durch die Injektion von Eiweißantiserum Schocksymptome auslösen kann. Wie Antikörper auf Zellen wirken, deren Protoplasmaeiweiß das zugehörige Antigen darstellt, ist uns zum Teile aus den Reagenzglasversuchen mit zytolytischen Ambozeptoren bekannt; in der Tat ist die Schädigung eines Tieres durch Injektion eines gegen seine Zellen gerichteten Antikörpers nichts anderes als ein zytotoxischer Effekt, wie er schon von Metschnikoff beschrieben und richtig gedeutet wurde. Ob man aber das Recht hat, solche zytotoxische Versuche mit Sicherheit als „umgekehrte Anaphylaxie“ aufzufassen, erscheint mir aber doch als zweifelhaft, obzwar ich mit Moldovan zuerst diese Theorie aufgestellt und experimentell gestützt habe und obwohl sich mehrere Autoren (Forssmann u. a.) in der Nomenklatur sowohl als in der Erklärung meinen damaligen Ausführungen anschlossen. Die obigen Erörterungen über die möglichen Gründe der Reaktionsunfähigkeit vorinjizierten Antigens sind ein Versuch, der gewisse Schwächen²⁾ nicht verbergen kann. Trotz der vielen noch zu betonenden Ähnlichkeiten zwischen zytotoxischem und anaphylaktischem Schock muß man sich doch vor Augen halten, daß die Antikörper in beiden Fällen verschiedenen Charakter besitzen. Obwohl sich bei der echten Anaphylaxie Vorgänge abspielen, welche im Mechanismus oder im physiologischen Effekt der Immunzytolyse gleichzuhaltend sind, können wir weder behaupten noch verneinen; sicher ist eben nur, daß die geschädigten Zellen bei der Anaphylaxie im Gegensatz zur Zyto-

¹⁾ Legt man Kulturen mit dem Bindegewebe von Hühnerembryonen an und setzt zu dem Kulturmedium Eiereiweiß zu, so treten im Protoplasma der Bindegewebszellen zahlreiche große Granula („al. Granula“) auf, welche sich von anderen Granula (Pigment-, Neutralrot-, Sekretions-Granula) unterscheiden; die Zellen werden gleichzeitig geschädigt und gehen rasch unter Vakuolisierung zugrunde. M. R. Lewis vermutet, daß die abnorme Beschaffenheit des Milieus Veränderungen der Zellmembran hervorruft, welche entweder gestatten, daß normalerweise ausgeschlossene Stoffe ins Zellinnere eintreten, oder welche den Austritt von Stoffwechselprodukten aus der Zelle verhindern.

²⁾ U. a. wird angenommen, daß der passiv einverleibte Antikörper in der Aktivierungsphase ein anderes Schicksal erleidet als das Protein, an dem er haftet. Ob aber die Unabhängigkeit des Antikörpers von seinem Eiweißträger so weit geht, muß als fraglich gelten (vgl. das Kapitel über die Persistenz des Antikörpers im passiv immunisierten Organismus, S. 524ff.).

lyse nicht eine der beiden Reaktionskomponenten darstellen, sondern daß sie irgendwie indirekt in Mitleidenschaft gezogen werden. Ich würde daher dafür plädieren, den Ausdruck „umgekehrte Anaphylaxie“ ebenso wie den Namen „Antiserumanaphylaxie“ vorläufig ganz aufzugeben und die im Tierexperiment beobachteten Wirkungen gewisser Immunsera unpräjudizierlich als das zu bezeichnen, was sie zweifellos sind, als zytotoxische Phänomene.

Es ist bekannt, daß die zytotoxischen Sera, welche man früher zu untersuchen Gelegenheit hatte, nicht nur auf die Zellen wirkten, die als Antigene zu ihrer Darstellung gedient hatten, sondern auch auf andere Organzellen und vor allem auf die Erythrozyten des gleichen Tieres. Wurde ein solches Serum intravenös injiziert, so traten meist nicht Schädigungen eines einzelnen Organs ein, sondern Störungen in sehr verschiedenen Geweben; in der Regel mußte der Hauptanteil des pathogenen Effektes auf intravaskuläre Lyse oder Verklumpung der roten Blutkörperchen bezogen werden. Die zytotoxischen Sera erwiesen sich als zu wenig organspezifisch (Woltmann), sei es nun, daß die zur Gewinnung benützten Organzellen mit anderen Zellen (Erythrozyten) oder mit Serum vermengt waren, oder daß tatsächlich die Eiweißantigene aller Zellen einer Tierart miteinander verwandt sind und Gruppenreaktion geben. Neuere Untersuchungen haben aber doch gezeigt, daß ein gewisser Grad von Organspezifität bei den Zytotoxinen erreicht werden kann, entweder durch die Immunisierung selbst oder durch die nachträgliche Befreiung der Immunsera von den unspezifischen Komponenten mit Hilfe von elektiven Adsorptionen. Ich muß mich begnügen, die Arbeiten von Pearce, Pearce und Eisenbrey, Woltmann, Fleisher, Hall und Arnstein, Wilson und Oliver zu zitieren, welche sich mit diesem Thema befassen. Namentlich ist die Darstellung von Nephrotoxinen durch Pearce und Eisenbrey, sowie Wilson und Oliver zu erwähnen, welche durch Immunisierung von Kaninchen mit blutfreiem Hundenierenantigen gewonnen werden und die in Dosen von 1—2 ccm pro Kilogramm Körpergewicht intravenös injiziert bei Hunden Albuminurie und Zylindrurie erzeugen. Histologisch erscheinen besonders die Glomeruli betroffen, nur in geringem Grade die Harnkanälchen, so daß Wilson und Oliver die Frage aufwerfen, ob es sich wirklich um Nephrotoxine oder nicht vielmehr um Endotheliolysine handelt. Die genannten Autoren halten letztere Eventualität für weniger wahrscheinlich, weil ein Antihundeleberserum die Niere nicht beeinflußt, obwohl die Leber sehr reichlich Kapillaren enthält; sie meinen aber selbst, die Angelegenheit sei damit nicht definitiv entschieden, weil die Kapillarendothelien verschiedener Organe einander nicht gleichwertig zu sein brauchen. Letzterer Ansicht pflichte ich bei; nach S. Stricker sind die Kapillarendothelien nicht Deckzellen, sondern sezernierende Elemente, und es liegt nahe, daß sie je nach der Funktion des Organes, das sie versorgen, verschiedene Eigenschaften besitzen müssen. So konnten Thiele und Embleton experimentell zeigen, daß die Hirnkapillaren für bestimmte Stoffe, die durch die Kapillaren anderer Organe leicht hindurchdiffundieren, impermeabel sind. Die Konzeption der Endotheliolysine bedeutet jedenfalls eine starke Annäherung der zytotoxischen an die anaphylaktischen Phänomene, falls bei den letzteren die Endothelien in dem schon erörterten Sinne beteiligt sind.

Die Antinierensera von Wilson und Oliver enthielten zwar schwache Agglutinine und Hämolyse für Hundeerythrozyten; komplette Absättigung dieser akzidentellen Antikörper beraubte die Sera jedoch nicht ihrer Fähigkeit, Nierenveränderungen hervorzurufen, während bei der Absorption mit möglichst fein zerteilter Hundeniere völlige Entgiftung erfolgte. Auch wirkten reine Hämolyse für Hundeerythrozyten nicht elektiv auf die Niere ein.

Man kann demnach organspezifische Sera herstellen; doch gelingt das vielleicht nur für den Spezialfall der Niere in so besonders ausgeprägter Form, während mit anderen Organantigenen vorwiegend negative Ergebnisse verzeichnet wurden.

In die Kategorie der Zytotoxine ¹⁾ gehören nun auch alle Antisera,

¹⁾ Wenn die Wirkungen der gegen das Forssmannsche Antigen gerichteten Antikörper als zytotoxische bezeichnet werden, so ist damit natürlich nicht gesagt, daß die

welche den Ambozeptor gegen das von Forssmann entdeckte Antigen enthalten. Da dieses Antigen beim Meerschweinchen, beim Pferd, beim Hund und bei der Katze in sämtlichen Organzellen vorkommt und nur gerade in den roten Blutkörperchen der genannten Tierspezies fehlt, so können die zytotoxischen Effekte dieser Antisera nicht organspezifisch sein im Sinne der ausschließlichen Schädigung eines bestimmten Gewebsparenchymes; sie werden aber — und darin liegt ein wichtiges Kriterium — frei sein von allen Störungen, welche durch Einwirkung von Antikörpern auf Erythrozyten zustande kommen müssen.

Über das Forssmannsche Antigen existiert, dem Interesse entsprechend, welches diese höchst merkwürdige Substanz verdient, eine recht umfangreiche Literatur, die in der Berichtsperiode durch eine Reihe von Mitteilungen bereichert wurde. Ich nenne hier die Publikationen von Morgenroth und Biebling, Tsuneoka, Fukuhara und Ando, Amako, Friedemann, Friedberger und Suto, Friedberger und Collier, Georgi, Georgi und Seitz, Sachs und Georgi, Bauer, Sordelli, Fischer, Wernicke und Pico, Landsteiner, Schiff, Reeser, Kritchevsky und Forssmann. Ihren Inhalt auch nur zusammenfassend wiederzugeben, halte ich für überflüssig, weil sich viele Feststellungen lediglich auf die Hämolyse für Hammelerythrozyten beziehen, welche dieses Antigen erzeugt und auf das Verhältnis derselben zu den mit Hammelblutkörperchen gewonnenen typischen Ambozeptoren. Auch werde ich hier nicht versuchen, meine Prioritätsansprüche, die von mehreren Autoren in unkorrekter Weise verletzt oder nicht objektiv eingeschätzt wurden, zu verteidigen. Ich beschränke mich darauf, einige Details von allgemeinerer Wichtigkeit zu unterstreichen und dann ausführlicher auf den Konnex mit der Anaphylaxie einzugehen.

Die Angabe von Doerr und R. Pick, daß das Forssmannsche Antigen, wie es sich z. B. in Hammelerythrozyten oder in Pferde- und Meerschweinchenorganen vorfindet, absolut kochbeständig und gegen Alkohol resistent ist, wurde allseits bestätigt; Sachs und Georgi zogen daraus eine naheliegende praktische Konsequenz und gründeten auf die beiden Eigenschaften ein Verfahren zum Nachweis von Pferdefleisch, das allerdings nicht ungeteilte Anerkennung fand (Wohlgemut, Wagner, Seligmann und Gutfeld). Sordelli, Fischer, Wernicke und Pico stellten ferner fest, daß das Forssmannsche Antigen nicht nur alkoholresistent, sondern auch alkohollöslich ist; aus Hammelerythrozyten, aus Hunde- und Meerschweinchennieren ließen sich mit Alkohol und Äther Extrakte

Zellschädigung nach dem Typus der Hämolyse verlaufen muß. Es könnten ganz andere Vorgänge im Organismus der injizierten Meerschweinchen stattfinden, auf welche eine interessante Angabe von H. Rieckenberg hinzudeuten scheint. Versetzt man das Zitratblut von gegen Trypanosomen immunen Laboratoriumstieren mit den betreffenden, aus einer akut infizierten Ratte oder Maus stammenden Trypanosomen, so beladen sich letztere innerhalb einiger Minuten mit dicken Haufen von Blutplättchen, welche ihre Bewegungen erschweren; die Reaktion ist spezifisch, und zwar so hochgradig, daß Ausgangsstamm und Rezidivstamm der Trypanosomen voneinander differenziert werden können. Da die Erscheinung in allen Fällen wahrzunehmen ist, in denen Immunität der Blutspender gegen Reinfektion besteht, vermutet Rieckenberg, daß die Abtötung der einem immunen Tier eingespritzten Protozoen auf die gleiche Art vor sich geht. Rieckenbergs Versuchsordnung hat mit der „Giftigkeit“ der Antipferdenierensera und analoger Immunsera auf das Meerschweinchen vieles gemein: in beiden Fällen enthalten Zellen ein Antigen, geraten in antikörperhaltiges Blut und werden dadurch geschädigt. Die Läsion kann angesichts dieser Beobachtungen vielleicht auch durch Behinderung der Zellatmung oder durch die Entstehung von Serotoxin an der Zelloberfläche bedingt sein (vgl. S. 250).

darstellen, welche den Forssmannschen Antikörper zu binden und mit demselben Komplement zu fixieren vermochten¹⁾, während die in Alkohol-Äther unlösliche Fraktion nach beiden Richtungen versagte. Bei der Immunisierung von Kaninchen kehrten sich die Ergebnisse insofern um, als nur die unlösliche Fraktion Hämolysinbildung hervorrief, während die lösliche trotz ihres Bindungsvermögens unwirksam war. Worauf dieser Widerspruch beruht, ist schwer zu eruieren; vielleicht war die für die immunisierenden Fähigkeiten belangvolle Wasserlöslichkeit durch die Art der Extraktion irreversibel geändert²⁾. Friedberger und Suto benützten Pferdeharn, in welchem Doerr und Pick das Forssmannsche Antigen schon früher nachgewiesen hatten, als Ausgangsmaterial und konstatierten, daß der Körper alkohollöslich und in der wässrig-alkoholischen Lösung durch Phosphorwolframsäure nicht fällbar ist; es muß betont werden, daß Friedberger und Suto mit dem Alkoholextrakt des (eingedampften) Pferdeharnes beim Kaninchen Hämolysinproduktion bekamen, daß also der alkohollösliche Stoff im Gegensatz zu Sordelli und Fischer nicht nur *in vitro*, sondern auch im Organismus Antigenfunktionen entfaltet. Schließlich konnte sich auch Georgi in sorgfältigen, von Sordelli und Fischer unabhängigen Reagenzglasversuchen überzeugen, daß das fragliche Antigen bei Behandlung von Meerschweinchenorganen mit Alkohol quantitativ in den Alkoholextrakt übergeht. Georgi zeigte auch, daß sich das Antigen aus seiner Verbindung mit Antikörper durch Kochen in alkalischer Lösung (nicht im neutralen Medium) oder durch Extraktion mit Alkohol quantitativ wiedergewinnen ließ, indem neutralisierte Gemische von Meerschweinchenniere und dem zugehörigen Antiserum nach solchen Eingriffen das spezifische Bindungsvermögen besaßen, welches dem Organ an sich vor der Absättigung mit Antikörper zukam; auch der beim Zusammenwirken von Organsuspension und Antiserum verbrauchte Ambozeptor konnte durch Einfluß von Alkali quantitativ restituiert werden.

Nach Doerr und R. Pick ist das Forssmannsche Antigen ein Nukleoproteid; seine Kochbeständigkeit, seine Löslichkeit in Alkalien und seine Fällbarkeit durch Essigsäure würden es den β -Nukleoproteiden annähern, bei denen Wells antigene und speziell auch anaphylaktogene Eigenschaften konstatiert hat. Wahrscheinlich ist die Substanz nicht so hochmolekular wie andere Eiweißantigene, da sie nach Doerr und R. Pick relativ leicht dialysiert. Ihre chemischen Eigenschaften wie auch ihre Fundorte lassen vermuten, daß sie *de facto* aus den Zellkernen stammen könnte; fehlt sie doch — von den Hammelerythrozyten abgesehen — in den kernlosen Erythrozyten vom Meerschwein-

¹⁾ Die alkoholischen Organextrakte geben mit den durch die unveränderten Organe erzeugten Immunsere auch Flockungsreaktionen (Sordelli und Pico, Sachs und Guth), was wegen der Identität von anaphylaktischem Antikörper und Präzipitin nicht unwichtig ist; Präzipitine im eigentlichen Wortsinne sind aber die Immunsere nicht, da sie mit den wässrigen Organauszügen keine spezifischen Fällungen liefern (Doerr und R. Pick).

²⁾ Landsteiner, welcher die Befunde von Doerr und R. Pick sowie von Sordelli, Fischer, Wernicke und Pico bestätigte, nimmt an, daß das Forssmannsche Antigen aus einem für die Immunisierung notwendigen, alkoholunlöslichen Eiweißanteil und einer damit verbundenen, die Spezifität bedingenden, in Alkohol löslichen, wahrscheinlich lipoiden Komponente besteht. Letztere vermag noch die Bindung mit dem Antikörper einzugehen, wirkt aber nicht mehr immunisierend, wäre somit (nach dem von Landsteiner gemachten Vorschlag) als „Hapten“ zu bezeichnen. (Wernicke und Sordelli, welche den bindenden, in Alkohol und anderen Fettsolventien löslichen Anteil genauer untersuchten, halten ihn ebenfalls für ein Lipoid, und zwar für ein Cerebroid). Landsteiners Auffassung steht vorläufig noch mit einigen Einzelheiten, wie er selbst ausführt, in Widerspruch (so mit den Angaben von Friedberger und Suto über die immunisierende Wirkung der alkohollöslichen Fraktion des Pferdeharnes); andererseits aber wird sie durch gelungene Versuche gestützt, in denen Landsteiner aus zwei unwirksamen Komponenten ein Gemisch von der Wirkung des Forssmannschen Antigens herstellen konnte, nämlich aus alkoholischem Pferdeharnextrakt und verdünntem Schweineserum.

chen, Hund, Pferd, Katze, obwohl die fixen Gewebselemente reichliche Mengen führen. Beim Huhn sind die roten Blutkörperchen kernhaltig; hier findet man aber das Antigen de facto nicht nur im Gewebe, sondern auch in den Erythrozyten (Doerr und R. Pick, Kritchevsky). Kritchevsky gewann Sera, welche Hammelblutkörperchen lösten und auf Meerschweinchen toxisch wirkten, auch durch Immunisierung von Kaninchen mit blutfreiem Fettgewebe (immunologisch betrachtet mit reinem Bindegewebe), eine Erfahrung, die für die nekrotisierenden Effekte subkutan injizierter Antisera dieser Kategorie von Belang ist (Doerr und Moldovan).

Wichtig erscheinen mir die Experimente zu sein, die Forssmann über die Wirkungen solcher hammelhämolytischer Antisera auf Meerschweinchen angestellt hat, also auf eine Tierart, die das von ihm entdeckte Antigen in sämtlichen fixen Gewebszellen enthält, deren Erythrozyten aber antigenfrei sind. Injiziert man einem Meerschweinchen eine ausreichende Menge eines derartigen Immunserums (also z. B. eines Pferdenierenantisera) intravenös, so verendet das Tier innerhalb weniger Minuten im Schock; Symptome und Obduktionsbefund sind die gleichen wie bei echter Anaphylaxie und es kann keinem Zweifel unterliegen, daß auch hier Erstickung infolge von Bronchospasmus zur Todesursache wird. Aber die subkutane, die intraperitoneale, die intramuskuläre und die intraparenchymatöse ¹⁾ Injektion erzeugen keinen akuten Schock, falls man nur die einfache, intravenös sofort tödliche Dosis oder geringe Multipla derselben einspritzt; die Ursache kann nur die sein, daß bei der intravenösen Zufuhr der Antikörper rasch und in starker Konzentration zu dem Organ gelangt, dessen Schädigung allein akuten Schock bewirkt, während bei den anderen Applikationsmethoden nur ein geringer Bruchteil des zytotoxischen Serums in langsamem Tempo ins Blut übertritt und das „Schockgewebe“ gar nicht oder nur spät und zu stark verdünnt erreicht. Um nun dieses Schockgewebe zu ermitteln, ging Forssmann zunächst so vor, daß er verschiedene Organe vor der intravenösen Injektion des Antiserums exstirpierte (die Milz, beide Nieren (s. w. u.), den gesamten Darm) und feststellte, daß der Schock ungehindert und nach denselben Minimaldosen Antiserum eintrat wie bei nichtoperierten Kontrollen. Dann aber injizierte er die einfache oder anderthalbfache letale Dosis Antiserum nicht — wie das sonst immer geschieht — in die Jugularvene, sondern in die zuführenden Gefäße verschiedener Organe und Organkomplexe und beobachtete, daß der Schock ausblieb, was wohl nur so zu verstehen war, daß diese Gewebe einen Teil des injizierten Antikörpers an sich gerissen hatten, so daß der nach der Passage der Organe in die allgemeine Zirkulation übertretende Rest dem „Schockgewebe“ nicht mehr in der notwendigen Konzentration zuströmte. Dieser negative Erfolg trat ein: 1. bei der Injektion in eine Mesenterialvene (Leberpassage); 2. bei Injektion in das periphere Stück der Karotis (Gehirnpassage) und 3. bei der Injektion tief in die Aorta durch eine von der Karotis aus bis in die Höhe der 3. oder 4. Rippe vorgeschobene Kanüle. (Passage des Antikörpers durch die Bauchorgane). Nur eine einzige Injektionsmethode erwies sich der Einspritzung in die Drosselvene ebenbürtig: die direkte Injektion in den linken Ventrikel; es ist daher nicht notwendig, daß das Serum

¹⁾ In die Leber, Lunge, Niere.

die Arteria pulmonalis und ihre Verzweigungen passiert. Da weiters noch die Arteriae subclaviae und vertebrales ausgeschlossen werden konnten, blieben schließlich nur mehr die Bronchialarterien und die Arteriae coronariae cordis als diejenigen übrig, welche dem Schockorgan den Antikörper zuleiten. Schockorgane können also nur das Herz oder die Bronchien sein; ob beide oder nur eines und welches von beiden als Schockquelle fungiert, will Forssmann durch weitere experimentelle Analyse entscheiden. Meines Erachtens braucht man diese Entscheidung nicht abzuwarten; sie ist im voraus eindeutig bestimmt und war es bereits vor den Experimenten von Forssmann. Der Wert der Arbeit dieses Autors liegt nicht in der Ermittlung des Schockorganes für den zytotoxischen Insult, sondern in den Beziehungen der untersuchten Phänomene zur Anaphylaxie. Trotz der Differenzen der Reaktionsfaktoren besteht eine **außerordentlich enge Verwandtschaft beider Erscheinungen**, die sich bis in die meisten Einzelheiten verfolgen läßt.

So sehen wir, daß das auf das Forssmannsche Antigen eingestellte Zytotoxin zwar durch sämtliche fixen Gewebelemente gebunden wird (in vitro und in vivo), daß aber nur die Reaktion mit der Bronchialmuskulatur für die Entstehung eines akuten Schocks maßgebend ist, daß daher die letale Dosis des Zytotoxins ein relativer Begriff ist, weil alles davon abhängt, mit welcher Plötzlichkeit und in welcher Konzentration der schädigende Ambozeptor in die Bronchialkapillaren einströmt. Infolgedessen wird die schockauslösende Dosis des Zytotoxins für die intravenöse (richtiger für die intrajugulare) und für die in den linken Ventrikel ausgeführte Injektion ein Minimum, für die subkutane ein Maximum. Das heißt jedoch nicht, daß die Vereinigung des Zytotoxins mit dem in anderen Organzellen enthaltenen Antigen ein blander, für das Tier irrelevanter Vorgang ist. Schon Doerr und Moldovan sahen nach subkutaner Injektion Nekrosen. Forssmann beobachtete, daß Meerschweinchen, denen man die von der Jugularis aus akuten Schock bewirkende Minimaldosis in die Hirnsubstanz einspritzt, zwar nicht im Schock akut eingehen, daß sie aber nach einigen Stunden fast ausnahmslos verenden, und vermutet als Ursache die Bindung des „meerschweinchentoxischen“ Antikörpers an lebenswichtige Partien des Gehirnes.

Allen diesen Verhältnissen begegnet man nun auch bei der Anaphylaxie: die starke, perakute Wirkung intrajugularer und intrakardialer, die schwache Wirksamkeit subkutaner und intraperitonealer Reinjektionen des Antigens, der Bronchospasmus als alleinige Ursache des anaphylaktischen Schocks, die lokale Anaphylaxie sind zu bekannt, um darüber ein Wort zu verlieren. Auch bei der Anaphylaxie steht zweifellos die Sache so, daß die Antigenantikörperreaktion in allen Geweben stattfindet¹⁾, daß aber nur eines (die Bronchialmuskulatur) in der

¹⁾ Bei intravenöser Reinjektion des Antigens! Bei einer anderen Art der Applikation könnte das Antigen an dem Orte der Einbringung völlig abgesättigt werden. Auch bei intravenöser Zufuhr wird natürlich die Art und Intensität der Wirkung von der Lage des zur Einspritzung gewählten Gefäßes abhängen. Falls benötigte bei Meerschweinchen mehr Antigen, um von der Pfortader aus einen letalen Schock herbeizuführen, als von der Drosselvene. Noch prägnanter gestalten sich diese Verhältnisse beim anaphylaktischen Hunde. Kleine Dosen, in die Karotis injiziert, lösen sofortige schwere zerebrale Erscheinungen aus, solche in die Art. femoralis nur geringfügige intestinale Symptome. Große Dosen führen bei beiden Injektionsarten zu schweren Allgemeinsymptomen (Domingo und Duran - Reinal).

Weise affiziert wird, daß rascher Exitus durch Erstickung die Folge ist. Nach den Angaben von Forssmann zu urteilen, wäre insofern eine Differenz zwischen den zytotoxischen und den anaphylaktischen Phänomenen vorhanden, als die intrazerebrale Injektion des Zytotoxins keinen akuten Schocktod hervorzurufen vermag, während die intrazerebrale Reinjektion von Antigen beim aktiv präparierten Meerschweinchen akuten Exitus innerhalb von 1—7 Minuten bewirkt (Besredka). Man wäre versucht, diesen Unterschied darauf zu beziehen, daß im ersten Falle der Antikörper, im zweiten das Antigen von außen zugeführt wird, und daß man für Antigenantikörperreaktionen, z. B. für die Immunpräzipitation, im allgemeinen viel mehr antikörperhaltiges Serum als Antigen benötigt, ein Umstand, der für intrazerebrale Einspritzungen wegen des limitierten Injektionsvolums ins Gewicht fällt. Es kann sein, daß diese Verhältnisse beteiligt sind. Vielleicht kommt aber noch hinzu, daß Forssmann nur gerade jene Menge Zytotoxin ins Gehirn brachte, welche von der Jugularvene aus akuten Schock auszulösen vermochte; größere Quanten hätten sich wahrscheinlich anders verhalten. Auch bei der Anaphylaxie ist die akut tödliche Dosis des reinjizierten Antigens vom Gehirn aus weit größer, etwa 3—4 mal so groß als bei der Einspritzung in die Vena jugularis (Besredka). Daß man akuten Schocktod durch intrazerebrale Injektion von Zytotoxinen de facto erzielen kann, lehren die anscheinend schon wieder vergessenen Mitteilungen von Doerr und Raubitschek über das Aalserum; 0,05 ccm frisches Aalserum, intrazerebral injiziert, töten ein Meerschweinchen innerhalb von 5 Minuten, 0,001 ccm dagegen unter protrahierten Symptomen nach 4 Stunden. Hier dependiert die Schnelligkeit, mit der die Injektionsfolgen ablaufen, völlig von der Größe der Dosis und man darf daher der Vermutung Raum geben, daß auch ein Pferdenierenantiserum oder ein Hammelhämolysin von genügend hoher Toxizität in solchen Mengen intrazerebral injiziert werden kann, daß ein akuter, letal endigender Schock zustande kommt.

Ob die akuten Schocktode, die man durch intrazerebrale Reinjektion von Antigen bei präparierten oder durch eine gleichartige Einspritzung von Zytotoxin bei normalen Meerschweinchen herbeiführen kann, auf einer in der Hirnsubstanz ablaufenden Antigen-Antikörperreaktion beruhen, ist allerdings fraglich. Für die protrahierten Symptome, die erst in mehreren Stunden und ohne Respirationsstörung zum Tode führen, erscheint diese Erklärung immerhin plausibel. Wenn aber das intrazerebral reinjizierte anaphylaktische Meerschweinchen dieselbe Form der Dyspnoe zeigt wie ein intravenös reinjiziertes, wenn es bei der Obduktion denselben Befund einer typischen Lungenblähung darbietet, oder wenn ein Tier, dem man 0,05 ccm Aalserum ins Gehirn gebracht hat, mit heftigster Atemnot und Lungenödem reagiert und unter asphyktischen Krämpfen innerhalb einer Minute verendet, muß man doch die Möglichkeit offen lassen, daß nicht die lokale Schädigung des Gehirnes zur unmittelbaren Todesursache wird, sondern daß resorbiertes Antigen resp. in die Zirkulation gelangtes Zytotoxin am eigentlichen „Schockgewebe“ d. h. an der Bronchialmuskulatur abreagiert. Man müßte dann annehmen, daß der Übertritt kolloidaler Stoffe aus dem Subduralraum bzw. aus dem Subarachnoidealraum in die ableitenden Schädelvenen (Jugulares, Vertebrales) besonders leicht erfolgt. Mit dieser Auffassung würde es stimmen, daß beim anaphylaktischen Meerschweinchen die akut letale Reinjektionsdosis bei der zerebralen Probe um so viel größer ist als bei der intrajugularen. Beim Meerschweinchen besteht eben die Möglichkeit, derartige Antigenüberschüsse ins Cavum cranii einzubringen, daß noch genügende Mengen in die Arteriae bronchiales gelangen. Hochgradig anaphylaktische Meerschweinchen verenden innerhalb von 3 Minuten, wenn man ihnen auch nur 0,002 ccm Pferdeserum in die Jugularis injiziert und ins Gehirn kann man das hundertfache Quantum einspritzen. So konnte das Meerschweinchenexperiment dazu verleiten, den anaphylaktischen Schock

auf die bruske Desensibilisierung des Zentralnervensystems zurückzuführen, wie das Besredka auf Grund der foudroyanten Effekte der intrazerebralen Antigeninjektion behauptet hat; derzeit ist es jedoch sicher, daß das Gehirn bei intravenöser Antigenzufuhr keinesfalls für den perakuten Schock in Betracht kommt, und, wie die vorstehenden Ausführungen dartun sollen, höchstwahrscheinlich auch nicht bei intrazerebraler.

Anaphylaktische Hunde oder Kaninchen reagieren auf die intrazerebrale Reinjektion von Antigen nicht mit allgemeinen Schocksymptomen. Bei diesen Tieren gestaltet sich das Verhältnis zwischen intravenös tödlicher Minimaldosis und intrazerebral injizierbarem Flüssigkeitsvolum gerade umgekehrt wie beim Meerschweinchen. Beim Kaninchen kann man durch intrazerebrale Injektion in die Region des Zwischenhirnes Temperaturschwankungen hervorrufen, also Anzeichen einer lokalen zerebralen Schädigung. Beim Hunde wirkt die intrazerebrale Injektion überhaupt nicht, weil sie offenbar immer ins Centrum semiovale ausgeführt wird, so daß das Antigen nur mit kleinen und minder wichtigen Hirnteilen in Kontakt gerät; Injektion kleiner Antigenmengen in die Karotis hat dagegen schwere zerebrale Symptome zur Folge, weil das Antigen nun das Kapillargebiet aller Hirnteile durchfließt. Ganz geklärt ist die Anteilnahme des Gehirnes, speziell an den protrahierten anaphylaktischen Symptomen, keineswegs, so daß hier neue Forschungen einsetzen könnten.

Es ist nach allem also doch sehr wahrscheinlich, daß die Verschiedenheit der Symptome, die man nach intrazerebraler Injektion von Zytotoxin beim normalen oder von Antigen beim anaphylaktischen Meerschweinchen auftreten sieht, nur dosologisch bedingt ist und durch entsprechende Maßnahmen nach beiden Richtungen abgeändert werden kann; spritzt man einem anaphylaktischen Meerschweinchen zu wenig Antigen subdural oder intrazerebral ein, so erfolgt ja auch kein Schock und das Tier verendet in mehreren Stunden ohne Dyspnoe genau wie das Forssmann nach Injektion kleiner Gaben hammelhämolytischer Kaninchensera ins Gehirn beobachten konnte. Fällt aber auch dieses trennende Moment fort, dann treten natürlich die Analogien in ihr Recht und müßten insoferne bei der Theorie der Anaphylaxie Berücksichtigung finden, als zu überlegen wäre, ob die Reaktion zwischen zellständigem anaphylaktischem Antikörper und zugeführtem Antigen nicht etwa im Wesen mit einem zytolytischen oder zytotoxischen Vorgang gleichzustellen ist.

Nun existiert aber zwischen der Wirkung der gegen das Forssmannsche Antigen gerichteten Antisera und der typischen Anaphylaxie eine effektive, ihrer Natur nach allerdings noch wenig geklärte Differenz, die Forssmann ermittelt hat.

Forssmann beobachtete, daß hammelhämolytische Kaninchenantisera, wenn man sie in die Karotis von Meerschweinchen und zwar zentralwärts gegen das Herz zu injiziert, schon in viel kleineren Dosen tödlich wirken als bei intravenöser Einspritzung, daß sie aber bei dieser Art der Einverleibung keinen akuten Schock auslösen, sondern ein eigentümliches, durch Strabismus und starke Gleichgewichtsstörungen charakterisiertes Krankheitsbild. Die in den zentralen Karotisstumpf injizierten Meerschweinchen zeigen Manegebewegungen, sie rollen quer über den Fußboden oder drehen sich stundenlang um ihre Längsachse, bis der Exitus nach mehreren Stunden eintritt. Diese Angaben wurden von Friedberger und Oschikawa bestätigt und dahin ergänzt, daß der in einzelnen Fällen auch von Forssmann konstatierte Exophthalmus sowie das Erlöschen des Kornealreflexes als weitere konstante Symptome zu betrachten sind. Forssmann führt die eigenartigen Effekte auf die besonderen Gefäßverhältnisse des Meerschweinchens, speziell

auf die Ramifikationen des Arcus aortae zurück, die es mit sich bringen, daß das toxische Serum bei der erwähnten Technik der Injektion durch die Art. subclavia und vertebralis dextra in einer sehr starken Konzentration dem Kleinhirn zufließt und dort verankert wird. Daß diese Deutung zutrifft, daß somit der beschriebene Symptomenkomplex tatsächlich zerebellaren Ursprunges ist, geht daraus hervor, daß er durch die periphere Ligatur der beiden Karotiden nicht verhindert wird (Forssmann), daß er dagegen ausbleibt, wenn man außer den beiden Karotiden auch die Subclavia dextra und zwar noch vor dem Abgange der Vertebralis dextra unterbindet; infolge der Stromrichtung des Blutes kann dann das in die Karotis zentralwärts eingespritzte Antiserum nur in sehr geringen, nicht ausreichenden Mengen in die Vertebralis sinistra und durch diese zum Kleinhirn gelangen (Friedberger und Oschikawa).

Über die Ursache des zerebellaren Krankheitsbildes spricht sich J. Forssmann nicht ganz klar aus. Er fand, daß der wirksame Stoff aus derartigen Sera durch Adsorption mit Meerschweincheniere entfernt werden kann; ebenso gelingt die Entgiftung mit Hammel- oder Ziegenblut, nicht aber mit Menschenblut (Friedberger und Oschikawa). Das die Kleinhirnstörungen auslösende Prinzip zeigt somit dieselben spezifischen Affinitäten zum Forssmannschen Antigen wie der bei intravenöser Injektion in Aktion tretende Antikörper und es wäre daher das einfachste, ihn mit diesem Antikörper zu identifizieren und die Eigenart der Symptome auf die spezielle Art der Einverleibung und die dadurch herbeigeführte Dominanz der Kleinhirnschädigung zu beziehen. Dazu kann sich jedoch Forssmann nicht entschließen, weil doppelseitige Nierenexstirpation zwar die Schockwirkung intravenös injizierter Antisera dieser Art verhindert¹⁾, das zerebellare Syndrom nach zentralwärts gerichteter Injektion in die Karotis aber nicht beeinflußt. Schwerwiegender sind die von Friedberger und Oschikawa vorgebrachten Bedenken. Wie Doerr und R. Pick zeigten, wirken die gegen das Forssmannsche Antigen gerichteten Antikörper nur auf solche Tierarten toxisch, deren Zellen das Antigen enthalten (Meerschweinchen, Hunde, Hühner), rufen dagegen selbst in sehr großen Dosen intravenös eingespritzt bei Kaninchen, Tauben, Ratten, weißen Mäusen, deren Parenchyme antigenfrei sind, keine Erscheinungen hervor. Friedberger und Oschikawa behaupten nun, die Injektion in den zentralen Karotisstumpf erzeuge auch bei der Taube und beim Kaninchen (bei letzterem ganz regelmäßig) typische Roll- und Manegebewegungen nebst Erlöschen des rechten Kornealreflexes; gleichgroße Mengen Normal-Kaninchen-serum (2 ccm pro Kilogramm Körpergewicht), bei Kontrollkaninchen in derselben Weise appliziert, waren wirkungslos. Nur Ratten erwiesen sich vom zentralen Karotisstumpf aus ebenso unempfindlich wie von der Jugularvene.

¹⁾ Nach beiderseitiger Nierenexstirpation ertragen Meerschweinchen die intravenöse Injektion der für nicht operierte Kontrollen akut tödlichen Dosis eines hammelhämolysischen Kaninchenimmenserums. Die erhöhte Resistenz tritt aber nicht unmittelbar nach der Operation, sondern erst nach 3 bis 3½ Stunden ein, ist also wahrscheinlich durch vollständige Retention der sonst von den Nieren eliminierten Sekretionsprodukte verursacht (Forssmann). Ob ähnliche Versuche bei aktiver und passiver Anaphylaxie angestellt wurden, ist mir nicht bekannt. Giftiger Harn und Guanidinchlorid sollen gegen den anaphylaktischen Schock schützen (H. Pfeiffer, v. d. Heyde) und umgekehrt soll der anaphylaktische Schock die Widerstandsfähigkeit gegen die intravenöse Injektion toxischen Harnes steigern (Esch).

Ich muß gestehen, daß ich keinen befriedigenden Kommentar, speziell zu den Mitteilungen von Friedberger und Oschikawa, geben kann. Vielleicht liegen graduelle Unterschiede zwischen den einzelnen Tierspezies vor. Doerr und R. Pick, Forssmann, Orudschiew, Amako u. v. a. stellten die Verhältnisse so dar, als ob es nur Zellen mit großem Antigengehalt und völlig antigenfreie Zellen gäbe; aber schon ein Blick auf die tabellarisch zusammengestellten Bindungsversuche von Doerr und R. Pick lehrt, daß offenbar Übergänge existieren d. h. Parenchyme oder isolierte Zellen, welche eine Mittelstellung zwischen den beiden Extremen (wie sie etwa durch Hammel- und Pferde-Erythrozyten repräsentiert werden) einnehmen. Solche Übergänge sind z. B. die Niere und das Herz der Maus, die Erythrozyten der Katze, die Leber, das Gehirn und das Herz der Taube, menschliche Sarkome u. a. m. Daß die Empfänglichkeit des Kaninchens gegen die zentral-karotale Injektion der Hammelhämolysine jedenfalls nur sehr gering ist lehrt folgende Gegenüberstellung: für 100 g Meerschweinchengewicht genügen zur Erzeugung des zerebellaren Symptomenkomplexes 0,005 ccm, für 100 g Kaninchen benötigten Friedberger und Oschikawa 0,2 ccm, Zahlen, in denen sich nicht einmal die volle Differenz widerspiegelt, da die Hauptmasse des Antiserums nicht durch das Gesamtblut des Tieres verdünnt wird, sondern ziemlich konzentriert zum rechten Kleinhirn fließt. Man muß daher doch die Frage aufwerfen, ob die Organe des Kaninchens nicht etwa sehr geringe Mengen des Forssmannschen Antigens enthalten. Friedberger und Oschikawa konnten aber ihre Antisera durch Adsorption mit normalem Kaninchenhirn nicht entgiften und Georgi vermochte aus Kaninchenorganen auch durch künstliche Eingriffe z. B. durch Kochen mit Alkalien oder durch Alkoholextraktion keinen Stoff von den Eigenschaften des Forssmannschen Antigens zu isolieren. Man wird also weitere bestätigende Versuche abwarten müssen. Vorläufig versteht man die Giftwirkung der hammelhämolytischen Sera auf das Kaninchen, wie sie von Friedberger und Oschikawa beschrieben wurde, absolut nicht. Warum erkrankten denn jene Kaninchen nicht unter Kleinhirnsymptomen, von denen man solche Sera gewinnt, obwohl ihr Kleinhirn ununterbrochen von dem „Gift“ durchströmt wird?

Derzeit ist es also doch das Wahrscheinlichste, daß das von Forssmann beim Meerschweinchen beschriebene Krankheitsbild gleichfalls einen zytotoxischen Effekt, eine Reaktion zwischen dem Forssmannschen Antigen und dem zugehörigen Ambozeptor repräsentiert. Daß die zerebellaren Symptome beim Meerschweinchen auch durch Injektion sehr großer Dosen (1,7 ccm) Normalkaninchen Serum oder mittleren Dosen Normalrinderserum (0,3—0,5 ccm) in den zentralen Karotisstumpf hervorgerufen werden können (Friedberger und Oschikawa), widerstreitet dieser Auffassung nicht. Friedemann hat festgestellt, daß beim Kaninchen, beim Menschen, beim Schweine, d. h. bei jenen Tierarten, deren Organe frei vom Forssmannschen Antigen sind, normalerweise Hammelhämolysine im Blutserum vorkommen, welche durch Meerschweinchenorgane gebunden werden. Im Serum von Meerschweinchen, Katzen, Hunden und Pferden, der Tierspezies mit antigenhaltigen Gewebeelementen, fehlen diese normalen Antikörper dagegen vollständig. So ist nicht nur ein weiterer sehr interessanter Antagonismus zwischen dem „Meerschweinchentyp“ und dem „Kaninentyp“, wie man die beiden Kategorien von Tierarten nach ihren im Laboratorium verwendeten Vertretern nennen kann, ermittelt, sondern auch die Toxizität der Normalsera wenigstens für einige Fälle auf das Schema des zytotoxischen Ambozeptors für das Forssmannsche Antigen reduziert. Durch Friedemanns Untersuchungen wird es klarer, warum gerade Menschen-, Schweine- und Rinderserum auf Meerschweinchen toxisch, bei intravenöser Injektion akut tödlich wirken und warum Doerr und R. Pick Normalrinderserum glatt durch Meerschweinchenniere, Pferdeniere, Hühnerherz, nicht aber durch Kaninchenniere zu entgiften vermochten. Daß alle „toxischen“ Normalsera (Kaninchen-, Aalserum) ihre Wirkung

diesem Mechanismus verdanken, ist damit natürlich nicht gesagt. Das Ansteigen der Toxizität des Normal-Kaninchenserums für Meerschweinchen durch wiederholte kopiöse Aderlässe (Doerr und Weinfurter), durch kachektische Zustände (Novy und de Kruif), durch die besondere Art, wie das Serum aus dem Blut abgeschieden wird (Moldovan, Doerr und Moldovan, Novy und de Kruif) beweist, daß hier noch andere Einflüsse im Spiele sind, die mit dem Forssmannschen Antigen und seinem Antikörper nichts zu tun haben.

VII. Symptomatologie, pathologische Physiologie und Anatomie der anaphylaktischen Reaktionen.

Obwohl anaphylaktische Reaktionen bei sehr vielen Tieren (Pferden, Rindern, Ziegen, Hammeln, Hunden, Katzen, Opossums, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten, Tauben, Hühnern, Enten, Gänsen) hervorgerufen werden können, hat man die Symptome und ihren Mechanismus, sowie die durch die Sektion feststellbaren Veränderungen nur bei fünf Spezies: beim Meerschweinchen, beim Hund, beim Kaninchen, bei der Katze und beim Opossum genauer studiert. Es hat sich nach allmählicher Abklärung aller strittigen Punkte herausgestellt, daß

1. die anaphylaktischen Symptome bei derselben Tierart immer die gleichen sind, gleichgültig durch welches Eiweißantigen sie ausgelöst werden und daß
2. der anaphylaktische Symptomenkomplex meist von einer Tierart zur anderen differiert.

Aus der ersten Erkenntnis hat man gefolgert, daß aus der Reaktion zwischen anaphylaktischem Antikörper und Antigen immer dasselbe Gift entsteht und zwar durch fermentative Aufspaltung des Antigens. Das ist nicht berechtigt. Man kann nicht mehr sagen, als daß das Abreagieren von zellständigem Antikörper mit zugeführtem Antigen auf bestimmte Gewebselemente in stets identischer Weise einwirkt, wobei es irrelevant ist, welche chemische Zusammensetzung dem Antigen zukommt. Während die Lehre vom einheitlichen, durch Abbau der verschiedensten Eiweißkörper entstehenden Gift unbewiesen und mit einem inneren Widerspruch behaftet ist, involviert die zweite Formulierung nichts, gegen dessen Annahme man sich sträuben müßte. Speziell wenn man die Reaktion zwischen Eiweißantigenen und ihren Antikörpern nicht als chemisches, sondern als physikalisches Geschehen auffaßt, wird es selbstverständlich, daß die betroffenen Zellen immer in gleicher Art geschädigt bzw. zu abnormen Leistungen angespornt werden; der Identität des Reizeffektes entspricht eben die Identität des Reizes, da die physikalischen Vorgänge (adsorptive Bindung, Flockung) auch im Reagenzglas die nämlichen sind, gleichgültig welche Eiweißantigene mit ihren Präzipitinen in Kontakt gebracht werden. Die alte Friedbergersche Ansicht, daß die Anaphylaxie eine „Präzipitation in vivo“ sei, harmoniert ausgezeichnet mit der Unabhängigkeit des anaphylaktischen Syndroms von der chemischen Konstitution der Antigene; die Theorie vom anaphylaktischen Gift gibt über die Ursache dieser Unabhängigkeit keinen Bescheid.

Was den zweiten Punkt anlangt, empfiehlt es sich zur Vereinfachung der Betrachtung, bei den drei am genauesten untersuchten Tierspezies zwischen dem akuten und dem protrahiert verlaufenden anaphylaktischen Schock zu unterscheiden.

Der akute anaphylaktische Schock des Meerschweinchens beruht auf einem Spasmus der glatten Bronchialmuskulatur (Auer und Lewis, Biedl und Kraus) und der des Kaninchens auf einer Kontraktion der glatten Muskulatur der Lungenarteriolen (Coca). Auer glaubte, daß beim Kaninchen eine Schädigung der Wand des rechten Herzventrikels der primäre Prozeß sei, weil er im Myokard der rechten Herzhälfte der im Schock verendeten Kaninchen eigentümliche Konsistenzveränderungen festzustellen vermochte, welche auch zustande kamen, wenn das Herz und die Lunge dem Einflusse des Zentralnervensystems und des Splanchnikus entzogen wurden, und die daher peripheren Ursprunges sein mußten; die Erlahmung des rechten Ventrikels sollte dann zur Sistierung der Lungenzirkulation und damit zur Dyspnoe und schließlich zum akuten Exitus führen. Die bekannten Experimente am isolierten, überlebenden Herzen von sensibilisierten Kaninchen und Meerschweinchen (zit. bei Doerr) schienen Auer Recht zu geben. Die Beweiskraft dieser Versuche wurde indes durch A. S. Leyton, H. G. Leyton und Sowton in Frage gestellt, denen zufolge das Meerschweinchenherz für diese Untersuchungstechnik ungeeignet ist, während das ausgeschnittene, durchströmte Kaninchenherz ein Verhalten zeigt, welches mit der zellulären Theorie nicht gut vereinbart werden kann. Das Herz sensibilisierter Kaninchen soll nämlich auf Durchleitung von Antigenen nicht mit Verlangsamung oder Sistierung der Schlagfolge reagieren, weshalb die Autoren die Zellständigkeit des anaphylaktischen Vorganges beim Kaninchen leugnen. Indes kann man daraus bloß schließen, daß das Herz bei dieser Tierart nicht zu den Schockorganen gehört (vgl. S. 534); denn die Gültigkeit der zellulären Theorie erhellt für das Kaninchen aus der Möglichkeit, bei antikörperfreiem Blute letalen Schock zu provozieren (Doerr und Pick). Sind die Angaben von Leyton, Leyton und Sowton richtig, so würden sie eben nur dazu nötigen, nach einem anderen Schockorgan Umschau zu halten. Nun konnte Coca 1919 in der Tat zeigen, daß ein anderer Mechanismus des Schocks beim Kaninchen denkbar ist. Durch die Lungengefäße eines normalen Kaninchens strömt physiologische NaCl-Lösung schon bei einem Druck von 10 cm Hg; im Schock werden die Lungengefäße impermeabel, so daß auch 90 cm Druck die Passage nicht herstellen und zwar liegt das Hindernis in den mittleren und feineren Arterien. Es muß sich also das Blut im rechten Ventrikel stark anstauen und so würden die von Auer beobachteten Erscheinungen am Herzen nur sekundär hervorgerufen sein ¹⁾.

Folgen wir Coca, so ergibt sich, daß beim Meerschweinchen und beim Kaninchen zwar verschiedene „Schockorgane“ (Bronchiolen, Lungenarteriolen) die für die Tierart charakteristischen Schockerscheinungen bedingen, daß aber für beide Tierspezies eigentlich nur ein „Schockgewebe“ in Betracht kommt, die glatte Muskulatur. Nun hat schon W. H. Schultz gezeigt, daß die glatten Muskelfasern sensibilisierter Meerschweinchen, mögen sie aus dem Darne, dem Uterus, der Blase, der Aorta, der Vena cava herkommen, gegen Antigenkontakt sehr stark empfindlich sind und sich bereits bei Einwirkung minimaler Antigenkonzentrationen maximal kontrahieren und seither hat sich aus dieser Angabe eine besondere Technik des anaphylaktischen Experimentes (Dale, Coca, Manwaring und Kusama, Massini, Weil) entwickelt. Die glatte

¹⁾ Eine Schädigung des Herzens könnte übrigens auch durch einen den Lungengefäßkrampf begleitenden Krampf der Coronargefäße bewirkt werden (Wells).

Muskulatur als Schockgewebe wirkt also nicht weiter überraschend; wohl aber die Differenz zwischen Meerschweinchen und Kaninchen. Es wäre zu erwägen, ob hierfür nicht eine verschiedene Verteilung der glatten Muskelfasern bei den beiden Tierspezies verantwortlich zu machen und histologisch nachzuweisen ist. Es kontrahieren sich im anaphylaktischen Schock allerdings alle glatten Muskelfasern (Entleerung von Harn und Kot, Sträuben der Haare, Exophthalmus); aber es ist klar, daß eine besondere Anhäufung der kontraktile Elemente an funktionell wichtigen Stellen Besonderheiten der Symptomatologie verursachen kann. Nun haben Schultz und Jordan konstatiert, daß die Meerschweinchen tatsächlich eine ganz enorm entwickelte Bronchialmuskulatur besitzen, so daß sich die feineren (sekundären und tertiären) Bronchien als förmliche Muskelröhren präsentieren; beim Kaninchen ist das nicht der Fall, dafür ist hier die glatte Muskulatur der Lungenarteriolen stärker als beim Meerschweinchen entwickelt. Wenn daher für den Schock des Meerschweinchens der Bronchospasmus und die Lungenblähung, für das Kaninchen die Sistierung der Lungenzirkulation mit konsekutivem Block des rechten Herzens charakteristisch sind, so kann das anatomisch in der besonderen Lokalisation der glatten Muskulatur begründet sein.

Edmunds macht darauf aufmerksam, daß die Bronchialmuskulatur beim Opossum eine ähnliche Anordnung zeigt wie beim Meerschweinchen (Jordan) und daß diese Tierart trotzdem im anaphylaktischen Schock wesentlich anders reagiert, indem die Immobilisierung der Lunge nicht erfolgt. Auch kollabieren die Lungen beim getöteten Opossum nach Eröffnung des Thorax. Hierzu ist jedoch zu bemerken, daß die bronchiale Ringmuskulatur beim Opossum doch schwächer entwickelt ist, namentlich auch im Vergleiche zur Dicke der Bronchialschleimhaut und zum Diameter des Bronchiallumens (Jordan); dementsprechend kann man auch gar nicht das extreme Verhalten des Meerschweinchens erwarten, sondern nur eine abgeschwächte Form, die nicht durch kompletten Bronchialverschluß, sondern durch Bronchialstenose bedingt ist. In der Tat beobachtete Edmunds beim anaphylaktisch reagierenden Opossum verstärkte Inspiration, abgeschwächtes Expiration und ein akutes, 5 Minuten anhaltendes Lungenemphysem, welches zu einer zunehmenden Dilatation des Thorax führte, was wohl sehr für die Auffassung von Schultz und Jordan, keineswegs aber gegen dieselbe spricht. — Die primäre Beteiligung des Herzens am Schock des Opossums wie auch an dem der Katze (Edmunds) ist möglich, aber insofern schwer zu konstatieren, als beide Tierspezies häufig schon im normalen Zustande auf die Injektion von artfremdem Protein mit plötzlicher Blutdrucksenkung und anschließender Herzinsuffizienz reagieren; zu den beschriebenen Respirationsstörungen kommt es dagegen nur beim sensibilisierten Opossum, so daß sie als sicher anaphylaktische Erscheinungen angesehen werden dürfen.

Nach Wells würden letal verlaufende anaphylaktische Reaktionen beim Menschen darauf zurückzuführen sein, daß solche Personen eine hypertrophische Bronchialmuskulatur haben, also eine individuelle anatomische Prädisposition für bronchospastische Asphyxie, welche der Speziesdisposition der Meerschweinchen an die Seite gestellt werden kann. Er verweist darauf, daß die meisten anaphylaktisch intensiv reagierenden Menschen an chronischem Bronchialasthma leiden und daß Huber und Köbber unter seiner Leitung feststellten, daß der Bau der Bronchiolen beim Asthmatiker durch die Dicke der Wände und die Hypertrophie der Ringmuskeln an das Aussehen der Meerschweinchenbronchiolen erinnert. Wells wirft jedoch selbst die Frage auf, ob nicht auch andere Schockformen beim Menschen vorkommen, welche dem Schock des Hundes im Mechanismus verwandt sind, und zitiert als Beleg einen Fall von Gurd und Roberts.

Beim Hunde hat man in der Regel nur abgeschwächten, mehr protrahiert verlaufenden und mit Erholung endigenden Schock beobachtet, bis Weil eine bessere Methode der Sensibilisierung (5 ccm Serum subkutan, nach einigen Tagen 5 ccm intravenös) einführte; läßt man nach der zweiten präparierenden Injektion

ein Intervall von mehreren Wochen verstreichen, so verenden die Hunde nach intravenöser Reinjektion von 20—30 ccm Serumantigen in der Regel innerhalb 30 Minuten. So blitzartig wie beim Meerschweinchen oder beim Kaninchen tritt aber der Exitus beim Hunde nie ein; der anaphylaktische Schocktod erfolgt nämlich nicht durch Asphyxie oder durch Herzblock, sondern durch Kongestionierung der Leber und Blutstauung in den Baueingeweiden. Primäres Schockorgan kann beim Hunde nur die Leber sein, da ihre vollständige Ausschaltung aus der Zirkulation den Schock verhindert (Manswaring, Voegtlin und Bertheim, Denecke). Es ist daher a priori wahrscheinlich, daß die Blutstauung in den Baueingeweiden nicht, wie früher irrtümlich angenommen wurde, einen selbständigen Vorgang, etwa eine aktive Vasodilatation im Splanchnikusgebiet (Popielski, Biedl und Kraus, Thompson, Dale und Laidlaw) repräsentiert, sondern daß sie vom Prozeß in der Leber wenigstens zum Teile abhängt. Die wesentlichste Veränderung, die mit der Leber vor sich geht, besteht in einer Volumszunahme des Organs, welche durch Blutstauung hervorgerufen ist; bis zu 60% des beim normalen Tiere extrahepatischen Blutes können im Schock in der Leber Aufnahme finden (Weil). Es muß sich hierbei, genau so wie beim Bronchospasmus des Meerschweinchens und beim Krampf der Lungenarterien des Kaninchens, um eine im Organ selbst ablaufende Reaktion zwischen zellständigem Antikörper und reinjiziertem Antigen handeln; die isolierte, künstlich durchströmte Leber des aktiv präparierten Hundes zeigt die gleiche Volumszunahme und Flüssigkeitsretention, wenn man das Antigen zur Durchströmungsflüssigkeit zusetzt (Weil und Eggleston). Vielleicht noch eklatanter wird das Gebundensein der Veränderung an das Lebergewebe durch Experimente von Weil bewiesen, in welchen das Antigen nur in einen Ast der Pfortader injiziert wurde; in diesem Falle kongestioniert sich nur der von diesem Gefäßzweig versorgte Leberanteil.

Mautner und E. P. Pick führen die venöse Stauung und die Volumszunahme der Leber auf einen Gefäßkrampf zurück; da die künstlich durchströmte Leber des sensibilisierten Hundes beim Durchleiten von Antigen anschwillt, obwohl die Ausflußmenge aus den Lebervenen abnimmt, verlegen sie das in die Zirkulation eingeschaltete Hindernis in die Kapillaren, welche in die intralobulären Venen einmünden. Die Leberstauung, welche so intensiv sein kann, daß sie sich auf das Venensystem des Darmes fortsetzt, hat eine intensive Drosselung des Zuflusses zum rechten Herzen und damit die bekannte Blutdrucksenkung im großen Kreislauf zur Folge. Nur in ganz untergeordnetem Maße beteiligt sich am Absinken des Blutdruckes auch noch die Konstriktion der Lungengefäße. Nach einiger Zeit des Bestandes geht der primäre Gefäßkrampf der Leber in eine Gefäßerweiterung (Lähmung) über, welche nun ihrerseits und im Vereine mit der Stase in den Darmvenen den Blutdruck vorerst auf seinem erniedrigten Niveau hält.

Am Darne sind es die arteriellen Gefäße, welche sich auf die Reinjektion des Antigens hin krampfartig verengen und zunächst zu einer deutlichen Anämisierung führen; die venöse Stase soll, wie erwähnt, sekundär und von der Stauung im Pfortadergebiet verursacht sein (Mautner und E. P. Pick, Weil).

Der Verlust der Blutgerinnbarkeit wird dagegen von Weil ebenso wie von anderen Experimentatoren zum primären Leberschock gerechnet bzw. als eine

Teilerscheinung desselben betrachtet. Weil verband die Karotis eines normalen mit der Pfortader eines aktiv präparierten Hundes und fing das aus der Leber des letzteren ausströmende Blut aus einer in der unteren Hohlvene unterhalb des Zwerchfelles angelegten Öffnung auf. Vor der Antigeninjektion gerann das Blut in 3 Minuten, nach der Antigeninjektion (ausgeführt in den Gummischlauch, der Karotis und Pfortader verband) erst in 13 Minuten, in einem zweiten Falle in 24 Stunden. Daraus müßte man schließen, daß die Herabsetzung der Gerinnbarkeit durch die Abgabe von gerinnungshemmenden Stoffen (Antithrombin) an das durchströmende Blut (das im Weilschen Versuch von einem normalen Hund geliefert wurde) zustande kommt; doch ist dies insofern nicht sicher, als Bulger nur eine geringe Zunahme von Antithrombin im Schock des Hundes konstatierte und die veränderte Koagulabilität auf Schwankungen des Gehaltes an Thromboplastin und starke Steigerung der Fibrinolyse beziehen will.

Herrscht so über das Schockorgan des Hundes und über den wesentlichen Mechanismus seiner Funktionsstörung Einigkeit, so gehen die Ansichten über das Schockgewebe recht weit auseinander.

Man hat natürlich in erster Linie an die Leberzellen gedacht. Von den Leberzellen könnte die Veränderung der Blutgerinnbarkeit durch Abgabe gerinnungshemmender Stoffe ausgehen. Daß die Leberzellen weiters schon durch die Sensibilisierung, dann aber auch durch den Schock in ihren Funktionen tiefgreifend beeinflußt werden, scheinen die an anderer Stelle eingehend gewürdigten Arbeiten von E. P. Pick und Hashimoto über den intravitalem Leberabbau beim normalen und beim sensibilisierten Meerschweinchen sowie über die postmortale Autolyse der Schockleber zu beweisen; allerdings beziehen sich diese Angaben auf das Meerschweinchen, dessen Leber an den Phänomenen des akuten anaphylaktischen Schocks nur in geringem Ausmaße beteiligt ist. Sodann berichtete Rumpf, daß die normale, isolierte und durchblutete Meerschweinchenleber die Fähigkeit hat aus Ammoniumlaktat Harnstoff zu bilden, daß aber die Leber sensibilisierter Meerschweinchen auf Zusatz von Antigen zur Durchströmungsflüssigkeit mit einer dauernden Hemmung der Harnstoffsynthese antwortet. Dieser Erfolg trat auch dann ein, wenn die sensibilisierte Leber ausgewaschen und mit dem Blute normaler Meerschweinchen durchströmt wurde, worin Rumpf mit Recht einen neuen Beweis für den zellulären Sitz der anaphylaktischen Reaktionen überhaupt und des Leberschocks im besonderen erblickt. Endlich sah Weil in der Leber von Hunden, die im akuten Schock (innerhalb einer Stunde) verendet waren, trübe Schwellung, in einem Falle sogar Nekrose der Parenchymzellen; doch meint Wells, daß man hier ebensowenig wie bei verschiedenen anderen pathologisch-anatomischen Befunden sicher ist, daß die festgestellten Zellschädigungen nicht sekundär (beim Hunde durch die sistierte Atmung des Lebergewebes) zustande kommen.

Es leuchtet aber nicht ein, warum eine primäre Schädigung der Leberzellen zu der Leberstauung und zu dem von Mautner und Pick angenommenen Gefäßkrampf führen soll. Dieser Vorgang speziell macht ein direktes Angreifen an den Gefäßwänden viel plausibler und da eröffnen sich zwei Möglichkeiten: entweder man schreibt auch hier der glatten Muskulatur irgendeine Rolle zu, oder man verlegt den ursprünglichen Prozeß ins Endothel.

Die erstgenannte Alternative hat Simonds 1919 mit interessanten Argumenten zu stützen versucht. Er fand, daß die Wände der Lebervenen des Hundes eine mächtige Entwicklung ihrer glatten Muskulatur aufweisen, die man bei keinem anderen Tiere antrifft; der anaphylaktische Schock des Hundes könnte daher auf einem Krampf der abführenden Lebervenen beruhen, der dann seinerseits zur Stase im Pfortaderkreislauf mit ihren Konsequenzen führen müßte. Aber der effektive Nachweis des Verschlusses der Lebervenen im Schock wurde ebensowenig geliefert wie das andere von Wells mit Recht aufgestellte Postulat bis jetzt erfüllt werden konnte: durch künstliche Lebervenenokklusion beim normalen Hund ein dem anaphylaktischen ähnliches Symptomenbild zu erzeugen.

Mautner und E. P. Pick sprechen direkt von einem Krampf der Leberkapillaren. Die Auffassung, daß die Kapillarendothelien der Leber das eigentliche Schockgewebe darstellen, würde somit der letzten Ursache der Leberkongestion am meisten gerecht werden; sie berührt sich mit Ideen, wie sie Nolf, Arthus, Doerr u. a. geäußert haben, und mit Vorstellungen, die in neuerer Zeit Dale entwickelte. Dale glaubt allerdings nicht an einen Krampf, sondern im Gegenteil an ein starkes Nachlassen des Tonus der Kapillaren mit beträchtlicher Erweiterung derselben und schließlicher Steigerung ihrer Permeabilität (Dale und Laidlaw). Aber diese Differenz gegenüber Mautner und E. P. Pick, welche sich übrigens nicht nur auf die anaphylaktische Noxe, sondern auf alle „Schockgifte“ (Pepton, Histamin) erstreckt, fällt für die Frage des Schockgewebes nicht ins Gewicht; in beiden Fällen wäre das Endothel primär affiziert und nur die Art seiner Reaktion strittig. Mit Endothel ausgekleidete Kapillaren gibt es aber im ganzen Körper und Wells betont daher mit Recht, es bleibe unklar, warum beim Hunde gerade nur die Leberkapillaren leiden; Dales Vorschlag, eine selektive Wirkung des anaphylaktischen Giftes auf die Leberendothelien anzunehmen, könne die Schwierigkeit nicht beheben. Mit der selektiven Wirkung eines anaphylaktischen Giftes wäre ich gleichfalls nicht einverstanden; ob es ein anaphylaktisches Gift gibt, weiß man nicht und seine Existenz darf, weil unbewiesen, in keiner Argumentation eine Rolle übernehmen. Aber die Sonderstellung der Kapillarendothelien der Hundeleber ist gar nicht so paradox. Erstens scheinen die Kapillaren verschiedener Organe effektiv ungleichwertig (Thiele und Embleton, Wilson und Oliver) zu sein, so daß auch die Endothelien der Kapillaren der Hundeleber von den übrigen Kapillarzellen differieren könnten. Zweitens muß man sich vor Augen halten, daß sich beim Meerschweinchen alle glatten Muskelfasern kontrahieren, daß an allen die Antigenantikörperreaktion abläuft, daß aber doch nur bestimmte, durch ihre Lokalisation ausgezeichnete Muskelbündel Schockgewebe sind; ebenso liegen die Verhältnisse beim Kaninchen. Wenn beim sensibilisierten Hunde alle Kapillarendothelien des gesamten Körpers durch die Antigeninjektion gleichsinnig in ihrer Funktion gestört werden, so können die Endothelien der Leberkapillaren deswegen noch immer das ausschließliche Schockgewebe sein; nicht ihre endotheliale Beschaffenheit, sondern ihre Lagebeziehung zu den Leberzellen würde sie dann dazu prädestinieren. Ich stelle mir daher vor, daß die Antigenantikörperreaktion auf die Kapillarendothelien beschränkt bleibt; bei den engen physiologischen Beziehungen zwischen Leberkapillare und Leberzelle darf man aber ein sekundäres

Übergreifen auf die Leberzellen, ein Übergreifen der Funktionsstörung voraussetzen. Ähnlich könnten natürlich auch beim Meerschweinchen und Kaninchen Kapillarendothelien primäre Schockgewebe und die glatten Muskeln sekundär affizierte Parenchyme sein.

Daß sich die Leber nur beim Hund, nicht beim Meerschweinchen und Kaninchen in der geschilderten Weise verhält, wollen Mautner und E. P. Pick durch den von ihnen stark betonten Gegensatz zwischen Karnivoren und Herbivoren erklären. Nach ihrer Ansicht besitzt der Organismus aller Tiere zwei Regulationsmechanismen, von denen der eine (die Leber) den Zufluß zum rechten, der andere, das Lungenkapillarsystem, den Zufluß zum linken Herzen beherrscht. Bei den Karnivoren (Hund, Katze) dominiert die Leberregulierung, bei den Herbivoren, denen das „Leberkapillarsystem“ zu fehlen scheint, die Regulierung durch die Lunge. Die „Schockgifte“ (Histamin, Pepton und die anaphylaktische Noxe) wirken auf diese regulierenden Systeme; daher ist der Schock des Kaninchens eine plötzliche Störung der Lungenregulierung, jener der Karnivoren ein Versagen, eine Stockung im Gefäßsystem der Leber. Das Meerschweinchen springt insoferne aus der Reihe der Herbivoren aus, als ihm zwar die Leberregulierung mangelt, ohne daß jedoch seine Lungengefäße gegen „Schockgifte“ empfindlich wären; sein Schock ist ein abseits stehender Spezialfall, der nur noch beim Opossum und beim asthmatischen Menschen ein Analogon findet.

Diese Schematisierung dürfte nur im allgemeinen zutreffen, im Detail jedoch in manchen Punkten korrekturbedürftig sein. Ich habe ja bereits angedeutet, daß die „Schockgifte“ (einschließlich der anaphylaktischen Noxe) auf alle Endothelien einwirken dürften, wenn auch bestimmte Endothelbezirke für die Genese der Schockphänomene speziell für den perakuten Schock weit stärker in Betracht kommen als andere. Dale und Richards, sowie Dale und Laidlaw haben es nun sehr wahrscheinlich gemacht, daß die „Schockgifte“ in der Tat allgemeine Kapillargifte darstellen, welche eine Erweiterung des Kapillarlumens und eine vermehrte Permeabilität der Kapillarwand erzeugen. Dieser Effekt soll auch in den Kapillargebieten des großen Kreislaufs zustande kommen; das Blut würde dann in den strotzend dilatierten Kapillaren zurückgehalten werden, der Rückfluß zum Herzen wäre reduziert und der arterielle Druck müßte sinken. Nach Dale soll die Kapillardilatation, die dadurch bedingte Verlangsamung des Blutstromes und die gesteigerte Wanddurchlässigkeit einen ganz beträchtlichen Austritt von Plasma aus den Gefäßen ins Gewebe zur Folge haben, der zur weiteren Verminderung der arteriellen Pression beiträgt, wenigstens in den späteren Phasen eines protrahierter verlaufenden Schocks. Die Experimente, auf welche sich Dale und seine Mitarbeiter berufen, betreffen zunächst nur den Histaminschock der Katze, für welche der von Mautner und E. P. Pick angenommene Krampf der Kapillaren der Karnivorenleber nicht ausschlaggebend sein kann. Wäre die Leber das Schockorgan, dann müßte der Schock die kürzeste Inkubation zeigen, wenn das Histamin direkt in die Pfortader injiziert wird; bei der Einspritzung in die Aorta müßte sich die Latenz verlängern. Es ist aber gerade das umgekehrte Resultat zu beobachten. Auch tritt die Drucksenkung selbst dann auf, wenn man die Katzen vollständig eviszertiert. Andererseits kann aber beim Histaminschock der Katze auch der Gefäßkrampf der Lungenarteriolen nicht den Hauptfaktor darstellen, wie Schultz und Airila behaupteten, denn die Blutdrucksenkung hat nach intraarterieller

Injektion des Giftes eine kürzere Latenz als nach intravenöser. Den positiven Schluß auf die Intervention eines dritten Momentes, der Kapillardilatation und Bluteindickung im großen Kreislauf, basierten Dale und seine Mitarbeiter auf plethysmographische Versuche, Blutanalysen, Messungen des Blutdrucks in verschiedenen großen Gefäßstämmen usw.; es gelang ihnen aber nicht, den Eintritt der Kapillarerweiterung unter dem Mikroskop zu beobachten, obwohl sie sich in dieser Richtung Mühe gaben. Wohl aber sah A. Rice Rich am Omentum der Katze, daß schon die lokale Applikation von Histamin zur Erweiterung der Kapillaren und der angrenzenden kleinsten Arterien und Venen führt und daß sich unter dem Einfluß des Mittels zahlreiche neue Kapillaren öffnen, von denen früher keine Spur zu bemerken war (Krogh). Intravenös in schockerzeugenden Dosen injiziert, bewirkte Histamin die gleichen, nur etwas langsamer eintretenden Veränderungen; nach der zeitlichen Koinzidenz zu urteilen, mußte die Zirkulationsstörung im Histaminschock der Katze auf dem Tonusverlust der Kapillaren des großen Kreislaufs beruhen.

Höchstwahrscheinlich verhalten sich die Vorgänge beim anaphylaktischen Schock der Katze ganz ähnlich. Die Leber schwillt bei dieser Spezies nicht an, sondern verkleinert sich zunächst erheblich, zu einer Zeit, wo der Blutdruck in den Arterien bereits rapide sinkt; erst später tritt eine Volumszunahme ein; die aber vermutlich sekundär durch Stauung infolge von Herzinsuffizienz bedingt wird, da schon der normale Herzmuskel der Katze für artfremde Proteine sehr empfindlich ist (Edmunds). Auch die Kontraktion der Lungengefäße, welche W. H. Schultz für die Blutdrucksenkung verantwortlich macht, scheint nicht beteiligt zu sein, da der Druck in den Pulmonalvenen mit dem Absinken der Pression im großen Kreislauf ansteigt; letzteres dürfte daher kaum auf der Einschränkung des Blutzufusses zur linken Herzhälfte beruhen. Es bleibt daher schon per exclusionem nichts anderes übrig als an die Dalesche Erweiterung der Körperkapillaren zu denken.

Die Einwirkung des Histamins und anderer Schockgifte auf das Kapillarendothel ist eine direkte und untersteht keinem nervösen Einfluß; komplette Degeneration der Nerven erhöht sogar die Empfindlichkeit der Endothelien. Auch existiert keine Abhängigkeit der starken Arterienkontraktion, die Histamin stets erzeugt, von der Kapillardilatation; es ist aber naturgemäß schwer zu sagen, wo d. h. an welcher Stelle der Gefäßramifikationen sich die arterielle Reaktion gegen die antagonistische kapillare absetzt (Dale und Laidlaw). Sehr interessant und sicher nicht ohne Beziehung zur Anaphylaxie ist die Tatsache, daß am künstlich durchströmten Organ die Kapillardilatation durch Histanin nur nachgewiesen werden kann, wenn die Durchströmungsflüssigkeit Erythrozyten und Adrenalin enthält; fehlt eine dieser beiden Komponenten, dann läßt sich nur die Vasokonstriktion demonstrieren. Im intakten Tier sind beide vorhanden, so daß sich die Kapillarerweiterung neben dem Arterienkrampf etablieren und den Gesamtorganismus beeinflussen kann.

Ob und inwieweit auch andere Tierspezies im anaphylaktischen Schock durch Kapillardilatation im Körperkreislauf geschädigt werden, wurde bisher nicht festgestellt. Daß sich dagegen die größeren Gefäße stark kontrahieren, ist bekannt; darauf beruht ja die Schwierigkeit, von Schocktieren (Kaninchen,

Meerschweinchen) erheblichere Mengen Blut zu erhalten (Novy und de Kruijff u. v. a.).

Die Grenze zwischen den vier Tiertypen: Hund, Kaninchen, Meerschweinchen, Katze darf aber nicht als eine absolut scharfe angesehen werden. Auch beim Hunde kann es zu Reaktionen an den Bronchiolen wie beim Meerschweinchen oder zum Krampf der Lungenarteriolen wie beim Kaninchen kommen. In der Regel werden diese Erscheinungen durch die Vorgänge in der Leber überdeckt: schaltet man jedoch die Leber aus der Zirkulation aus, so kann man nach der Antigeninjektion Blutdrucksenkungen auftreten sehen, welche durch Kontraktion der Lungengefäße bedingt sind (W. H. Schultz, Mautner und E. P. Pick), oder unter Umständen auch einen kräftigen Bronchospasmus (Pelz und Jackson). Umgekehrt bleibt wieder beim Kaninchen und beim Meerschweinchen die Leber nicht ganz unbeteiligt. Sie verhält sich allerdings den Schockgiften gegenüber ebenso wie die Kaltblüterleber relativ indifferent (Mautner und E. P. Pick); aber die Angaben von Hashimoto und Pick, Rumpf, Weil u. a. lassen doch deutlich erkennen, daß sie in die Schockreaktion eintritt, was sich ja auch auf einem anderen Wege, nämlich durch den Antigenverbrauch, zeigen läßt. Manwaring und Crowe fanden, daß die schockauslösende Wirkung des Antigens beim Durchfließen durch die Gefäße einer sensibilisierten Meerschweinchenleber vermindert wird, und Falls konstatierte, daß man beim Meerschweinchen mehr Antigen braucht, um von der Pfortader aus letalen Schock herbeizuführen als von der Drosselvene, eine Beobachtung, welche ein experimentelles Analogon zur Retention zytotoxischer Antikörper in der normalen Leber bildet (Forssmann). Vielleicht ist auch die Verminderung der Blutgerinnbarkeit beim Kaninchen und Meerschweinchen hepatischen Ursprunges.

Wie sich also Bronchospasmus, Krampf der Lungenarteriolen, Leberschock und die (noch nicht ganz gesicherte) Kapillarerweiterung im großen Kreislauf, die vier funktionellen Ursachen des anaphylaktischen Schocks, kombinieren, kann von einer Spezies zur anderen variieren. Daß man aber unter den drei genauer untersuchten Tierarten gerade je einen besonders typischen Vertreter des bronchialen, pulmonalen und hepatischen Reaktionstypus gefunden hat, ist ein Zufall. Man darf natürlich nun nicht die Behauptung aufstellen, die Anaphylaktogene müßten bei jeder Tierart andere Symptome hervorrufen (Coca, Wells), da es sehr gut möglich, ja wahrscheinlich ist, daß man bei der Ausdehnung der experimentellen Analyse auf andere Tierspezies auf Reaktionsarten stoßen wird, welche den bereits bekannten mehr oder weniger ähnlich sind ¹⁾. Wer sich an Tatsachen hält, wird demnach die Forderung so modifizieren, daß er verlangt, daß die Anaphylaktogene auf das Meerschweinchen, das Kaninchen und den Hund verschieden und zwar in der für jede dieser Arten charakteristischen Weise einwirken.

Die protrahierten anaphylaktischen Symptome kommen nach intravenöser oder intrazerebraler Injektion subletaler Antigenmengen oder nach intraperitonealer Einspritzung zustande. Sie besitzen gleichfalls keine humorale, sondern eine zelluläre Genese. Weil sensibilisierte Meerschweinchen passiv und konnte in der unmittelbar auf die Injektion des Antiserums folgenden

¹⁾ Nach Edmunds z. B. sind die Schockphänomene bei der Katze und beim Opossum sehr ähnlich; auch Hund und Katze zeigen teilweise dasselbe Verhalten.

Zeit, in der Latenzperiode der passiven Anaphylaxie, weder akute noch chronische, protrahierte Erscheinungen auslösen.

Über den Mechanismus der protrahierten Symptome besteht keine Klarheit. Auer behauptet, daß bei Meerschweinchen, die im protrahierten Schock verenden, ausnahmslos eine, wenn auch nur partielle Lungenblähung nachgewiesen werden kann und daß der Grad dieser Blähung dem Intervall umgekehrt proportional ist, welche zwischen Reinjektion und Exitus verstreicht; das erweckt den Anschein, als ob jeder protrahierte Schock beim Meerschweinchen eine chronisch verlaufende Erstickung wäre, die so bedingt sein könnte, daß ein Teil der Bronchiolen komplett verschlossen wird und daß die Luftpassage durch die restlichen Verästelungen infolge von Stenosierung erschwert ist. Dem widerspricht aber die Beobachtung, da die Tiere oft gar keine Dyspnoe zeigen, sondern einfach schwach werden, taumeln und ruhig atmend auf der Seite liegen bleiben oder mit gesträubtem Pelz dasitzen und aussehen, als ob sie mit unüberwindlicher Schlafneigung zu kämpfen hätten. Auch befindet sich Auer im Gegensatz zu älteren Angaben. Weil hält es für wahrscheinlicher, daß der Mechanismus des protrahierten Meerschweinchenschocks dem Schock des Hundes analog zu deuten ist, daß also die Leber als Schockorgan interveniert. Der zeitliche Ablauf und die Art der Symptome stehen mit dieser Annahme sicher im Einklang; auch konnte Weil beim Meerschweinchen eine Leberkongestion feststellen, so daß die supponierte funktionelle Störung eine anatomische Grundlage besitzt. Außer der Leber dürfte beim Meerschweinchen noch ein anderes Organ, das Gehirn, den protrahierten Schock beeinflussen. Wie bekannt, fällt bei den verzögert reagierenden Meerschweinchen die Körpertemperatur jäh ab, ein Phänomen, welches man auf Herz- oder Gefäßlähmung zu beziehen geneigt war (Loewit). Hashimoto gelang es aber, mit einer speziellen Technik kleine Antigenmengen mit Umgehung der Blutbahn direkt intrazerebral in die Gegend des Wärmestichzentrums zu injizieren; bei normalen Tieren blieb die Temperatur unverändert, bei sensibilisierten Kaninchen oder Meerschweinchen trat dagegen ein Absturz der Körperwärme ein, der bis zu 3 Grade betragen konnte. Erzeugten kleine Antigendosen (0,2 ccm Pferdeserum) Temperaturabfall, so wirkten minimale Quanten (0,0005—0,01 ccm) entsprechend den alten Angaben von Friedberger fiebererregend und erhöhten die Körperwärme um 0,8—1,35° C. Die Temperaturänderungen (Temperatursturz und Fieber) traten nur dann auf, wenn das betreffende Antigen injiziert wurde, waren also streng spezifisch und blieben aus, wenn das präparierte Tier durch entsprechende Antigenzufuhr unempfindlich gemacht worden war; sie waren daher, nach ihren Bedingungen zu urteilen, typisch anaphylaktische Erscheinungen. Sowohl die Erniedrigung wie die Erhöhung der Körpertemperatur ging sofort zurück, wenn das Zentrum durch den Zwischenhirnstich nach Citron und Leschke ausgeschaltet wurde. Hashimoto nimmt daher an, daß das Wärmezentrum selbst sensibilisiert ist und daß das Fieber durch seine gesteigerte Erregbarkeit gegen Antigenkontakt entsteht; der Temperatursturz sei auf die rasche Erschöpfbarkeit des Zentrums bei zu intensiver Reizung zu beziehen.

Dieser Nachweis einer lokalen Antigenantikörperreaktion im Gehirn erscheint mir in doppeltem Belange wichtig. Einmal deshalb, weil dadurch die Theorien, die das Fieber mit dem parenteralen Eiweißabbau in Konnex

bringen, entkräftet und überflüssig werden, andererseits weil es sich abermals herausstellt, daß die anaphylaktische Noxe nicht nur auf glatte Muskelfasern, sondern auch auf andere Zellen z. B. auf Ganglienzellen wirkt. Vermutlich ist aber auch hier nicht die Ganglienzelle Sitz des Antikörpers und der primären Reaktion, sondern das Endothel der das Wärmezentrum versorgenden Kapillaren.

Der protrahierte Schock des Kaninchens und der des Hundes dürften vom akuten Schock dieser Tierarten ebenfalls nicht nur graduell abweichen. Der anfängliche Gefäßkrampf muß sich lösen und in eine Lähmung (Gefäßerweiterung) übergehen. Wenn Coca noch bei einem 43 Minuten nach der Antigeninjektion verendeten Kaninchen Unpassierbarkeit der Lungengefäße konstatierte, so beruht das darauf, daß er Erythrozyten als „anaphylaktisches Antigen“ benützte; wie a. a. Stelle ausgeführt wurde, sind dann Embolien und Thrombosen in den Lungen unvermeidlich. Gehen Hunde im protrahierten Schock ein, so sieht man die enorme Leberschwellung, welche Weil im akuten Schock beobachtete, nicht, dagegen sind die Gefäße der Baucheingeweide strotzend gefüllt, was früher Veranlassung gab, von einer Verblutung in die Gefäße der eigenen Baucheingeweide als Todesursache zu sprechen. (Biedl und Kraus, Pearce und Eisenbrey.) Weil denkt sich das Verhältnis des akuten und protrahierten Schocks beim Hunde so, daß im ersten Falle die Leber allein soviel Blut aufnimmt, daß schon dadurch der Tod bewirkt wird, während im zweiten Falle zu der an sich nicht genügenden Kongestionierung der Leber noch die sekundäre Stauung in den Darmgefäßen hinzutreten muß, bis der Blutverlust des großen Kreislaufes endlich mit dem Leben unvereinbar wird.

Wahrscheinlich beteiligen sich an den Erscheinungen des chronischen Schocks bei allen Tierarten zahlreiche Organe und Organsysteme, was für den Fall des Sitzes der Antigenantikörperreaktion in oder an den Kapillarendothelien selbstverständlich wäre. Nur ist es — wenn wir von den Untersuchungen Hashimoto über die Temperaturveränderungen absehen — derzeit unmöglich, bestimmte Anhaltspunkte für diesen multi-lokulären Charakter der protrahierten anaphylaktischen Störungen zu gewinnen. Speziell bieten die pathologisch-anatomischen Befunde keine Gewähr, daß die festgestellten Degenerationen, Nekrosen, Hämorrhagien etc. wirklich auf eine direkte Schädigung des betreffenden Organs durch die anaphylaktische Noxe, somit auf eine primäre Anteilnahme desselben am Schock zurückzuführen sind. Wells sah wachstartige Degeneration der quergestreiften Atemmuskeln bei Tieren und Beneke beschrieb zwei Fälle von Echinokokkusschock beim Menschen, bei denen ausgedehnte und hochgradige, ganz frische Zenkersche Degenerationen im Diaphragma nachzuweisen waren; doch müssen natürlich diese Veränderungen nicht Wirkungen des „anaphylaktischen Giftes“ sein (Beneke), sondern können ebensowohl auf der Asphyxie und der Zirkulationsstörung beruhen (Wells). Longcope und Boughton beobachteten in den Nieren, im Myokard und in der Leber von Meerschweinchen und Kaninchen, welche wiederholte Injektionen von artfremdem Eiweiß erhalten hatten, verschiedene Läsionen; starben die Tiere im akuten Schock, so herrschten in der Niere parenchymatöse Degenerationen vor, lebten sie längere Zeit, so waren starke rundzellige Infiltrationen und streifenförmige Bindegewebswucherungen um die atrophierenden Harnkanälchen die Regel; in der Leber fand sich periportale Zirrhose, im Myokard schwielige Entartung. Aber Bell und Hartzell konnten sich überzeugen, daß auch Tiere, die überhaupt nie zu Experimenten verwendet worden waren, zuweilen dieselben Befunde aufweisen, die vermutlich zum Teil durch Streptokokkeninfektionen verursacht sind, und meinen daher, daß die von Longcope und Boughton beschriebenen indurativen und degenerativen Prozesse schon vor der Zufuhr des artfremden Proteins bestanden haben dürften. Sie selbst injizierten einer Reihe von Kaninchen ebenfalls Aszitesflüssigkeit, Eiklar und Hammelserum; die Aszitesinjektionen bewirkten zwar wiederholten Schock, schädigten aber trotzdem die Nieren nicht, und nur nach dem primär

toxischen Hammelserum traten geringe pathologische Veränderungen an den Harnkanälchen auf.

Es erscheint aber auch zunächst gar nicht notwendig, daß die anaphylaktischen Schädigungen immer so intensiv sein müssen, daß sie anatomisch oder histologisch zum Ausdruck kommen. In den meisten Fällen handelt es sich wohl um bloße Hyperfunktionen wie z. B. starke Muskelkontraktionen, die ganz transitorischen Charakter haben und nach ihrem Ablauf keine dauernden Spuren hinterlassen; der rasche Übergang eines schweren Schocks in völlige Erholung verträgt sich gar nicht mit der Annahme irreversibler Veränderungen wichtiger Zellen. In der Tat kann der glatte Muskel nach Lösung der anaphylaktischen Kontraktur sofort wieder sensibilisiert und durch Antigenkontakt aufs neue zur maximalen Zusammenziehung gebracht werden oder man kann bei Doppelsensibilisierungen (Massini, Dale und Hartley) zwei Kontraktionen unmittelbar nacheinander bewirken. Damit stimmt überein, daß nach L. Loeb die Schilddrüse oder der Uterus sensibilisierter Meerschweinchen auf normale transplantiert in seiner Lebensfähigkeit nicht beeinträchtigt wird, wenn man dem Transplantatträger Antigen injiziert; allerdings ist es nicht sicher, daß das Antigen bei solchen Versuchsanordnungen mit dem Transplantat in genügend innigen Kontakt kommt. Ob aber alle Zellen durch die anaphylaktische Reaktion so wenig tangiert werden wie die glatten Muskelfasern, kann als zweifelhaft gelten. Die Leberzelle erholt sich anscheinend nicht so geschwind, sie wird durch den Schock erschöpft und zwar nicht nur durch den anaphylaktischen. Wenn beim Hunde ein Peptonschock oder ein anaphylaktischer Schock abgelaufen ist, so kann innerhalb von 24 Stunden kein zweiter Schock hervorgerufen werden; es schützt der Peptonschock gegen den anaphylaktischen und umgekehrt (Biedl und Kraus) und nur das weit intensiver wirkende Histamin erzeugt auch in diesem Stadium einen erneuten Gefäßkrampf der Leber (Mautner und E. P. Pick). Damit hängt es zusammen, daß Manwaring Hunde, die eben einen anaphylaktischen Schock überstanden hatten, auch durch die größten Mengen Antiserum nicht wieder passiv zu präparieren vermochte, wobei es jedoch unentschieden bleibt, ob der Antikörper nicht verankert wurde oder ob trotz zellständigen Antikörpers der Schock wegen mangelnder Reaktionsfähigkeit des Lebergewebes nicht eintreten konnte. Jedenfalls ist aber die Schädigung der Leberzellen nicht irreparabel; sie gleicht mehr einer durch übermäßige Arbeit bedingten Ermüdung und ist wieder ausgeglichen, wenn der Blutdruck auf seine frühere Höhe zurückkehrt.

Die Ansicht, daß die anaphylaktischen Zellschädigungen nur in starken Reizungen bestehen, die meist die Rückkehr zur Norm gestatten, scheint ihre Widerlegung im Phänomen von Arthus, in der sogenannten lokalen Anaphylaxie zu finden, bei der es zu schweren Läsionen der Haut kommt, die schließlich zur Nekrose und Sequestration führen. Es ist aber im Auge zu behalten, daß derartige Effekte nur beobachtet werden, wenn man Kaninchen, die starke Präzipitine bilden, 3—4 mal subkutan vorbehandelt und zwischen die einzelnen Einspritzungen längere Intervalle einschaltet. Beim Hunde, der nur wenig oder gar kein Präzipitin produziert, hat man lokale Anaphylaxie nicht gesehen und beim Meerschweinchen, welches hinsichtlich der Erzeugung zirkulierender Eiweißantikörper zwischen Kaninchen und Hund steht, nur ausnahmsweise und ebenfalls nur nach wiederholten subkutanen Reinjektionen (Lewis, Nicolle).

assive Präparierung hat auch beim Kaninchen in der Regel keine lokale Überempfindlichkeit höheren Grades zur Folge. Nicolle injizierte 5 Kaninchen traperitoneal mit 50—60 ccm Antipferdeserum vom Kaninchen und spritzte 1 Stunde später 1—2 ccm Pferdeserum subkutan ein; nur zwei der Tiere reagierten an der Injektionsstelle Ödem der Haut und leichte Entzündungserscheinungen. Fasse ich alle diese Erfahrungen zusammen, so drängt sich mir folgende Erklärung auf: Bei der subkutanen Injektion entsteht ein Depot einer sehr konzentrierten Antigenlösung. Fließt nun zu der Depotstelle stark antikörperreiches Blut, so findet eine unterbrochene Absättigung des Antigens, also eine kontinuierliche Antigenantikörperreaktion statt, die durch ihre Dauer die Zellen, deren unmittelbarer Nachbarschaft sie abläuft, schwer schädigt, sei es nun, daß eine längerwährende Gefäßkontraktur die Ernährung behindert oder daß die Zellen der Haut unmittelbar betroffen werden. Daß ein „anaphylaktisches Gift“ infolge der Antigenantikörperreaktion entsteht, daß also der Vorgang immoral ist, folgt aus dieser Hypothese durchaus nicht. Die außerordentlich scharfe Begrenzung der Nekrose auf die Injektionsstelle beweist vielmehr auch für die Zellständigkeit der Reaktion; auch müßte ein Gift, das im Herd in großen Mengen entsteht, in die Zirkulation übertreten und zu Allgemeinerscheinungen führen.

Es wäre aber auch möglich, daß das Auftreten der lokalen Anaphylaxie beim Kaninchen lediglich durch die hochgradige Sensibilisierung der Hautzellen im Verein mit der intensiven, auf eine bestimmte Hautstelle konzentrierten Antigenwirkung bedingt wird, daß es sich also wieder nur um eine rein zelluläre Reaktion mit besonders hochgradiger Zellschädigung handelt, bei welcher zirkulierende Antikörper nicht beteiligt sind. Darüber müßten spezielle Untersuchungen Aufschluß geben, welche die optimalen Bedingungen für das Phänomen von Arthus festlegen und speziell die Beeinflussung desselben durch den Antikörpergehalt des Blutes prüfen. Daß es hier noch viel zu tun gibt, lehrt eine erkwürdige Beobachtung von Auer, an der so mancher Experimentator achtlos vorübergegangen sein dürfte. Die Xyloleläsionen an den Ohren von Immunkaninchen hat gewiß, wie v. Dungern dieses Mittel zur Hyperämisierung vor Aderlässen etc. empfohlen hatte, der Immunologe gesehen, wohl auch bemerkt, daß sie nicht an allen Tieren gleichmäßig auftreten. Auer konstatierte jedoch, daß bei normalen oder mit Serum injizierten Kontrollkaninchen die Xylolewirkung rasch und restlos zurückgeht, während bei sensibilisierten Kaninchen vor ganz kurzer Zeit reinjizierten Kaninchen infolge der Xyloleapplikation rasch dauernde, hochgradigere Ödeme, Blasen und Krusten entstehen; schließlich bildet sich eine trockene Gangrän aus, welche eine Abstoßung eines Teiles des Löffels zur Folge hat. Auer erklärt den Prozeß so, daß eine lokale anaphylaktische Reaktion stattfindet, die infolge der Xylolewirkung einen besonderen Grad erreicht; denn das Xylole bewirkt Hyperämie und Entzündung, infolgedessen fließt mehr Blut durch das Gebiet, die Zellen haben auch einen lebhafteren Stoffwechsel und werden infolge beider Umstände der Zeiteinheit von mehr Antigen getroffen, als die anderen Körperzellen. Der Organismus sensibilisiert gewissermaßen die entzündete Stelle automatisch mit dem einströmenden, in seinen Gefäßen kreisenden Antigen. Daher wird die für nichtentzündete Zellen unterschwellige Antigenkonzentration für entzündete wirksam. Auer meint, daß bei der Häufigkeit der spezifischen Sensibilisierungen bei Menschen analoge Vorgänge von „Autoinokulationen“ eine Rolle in der menschlichen Pathologie spielen könnten; kreisen bei solchen Individuen Antigene im Blute, so werden Reize, die auf irgendeinem Gewebe entzündungserregend einwirken, unerwartet mächtige Effekte nach sich ziehen. Die Erklärung der geschilderten Erscheinung hält Auer für die derzeit einzig mögliche, aber er ist, daß sie experimentell noch nicht bewiesen ist. Daß seine Beobachtung sehr wichtig ist und interessante Fragen aufrollt, muß zugestanden werden.

Injiziert man aktiv oder passiv präparierten Tieren das Antigen intravenös, so handelt es sich stets um kleine Dosen, die außerdem nicht direkt

mit den Zellen in Berührung treten, sondern von ihnen durch die Gefäßwände getrennt sind. Das Kapillarendothel fängt also den Stoß auf, wozu noch die Abschwächung durch die Verdünnung mit der gesamten Blutmasse des injizierten Tieres hinzutritt. Hashimoto fand, daß bei direkter Injektion von Pferdeserum in die Gegend des Wärmezentrums sensibilisierter Tiere 0,0005 bis 0,01 ccm genügen, um Fieber zu erzeugen, während bei intravenöser Injektion die 10–30fache Menge nötig war. Ferner muß dem Umstande Rechnung getragen werden, daß das injizierte Antigen nicht im Blute verbleibt, sondern an die Organe tritt, wobei die Aufteilung auf große Zellterritorien als dritter die Intensität der Reaktion reduzierender Faktor interveniert. Viertens aber — und das ist sehr wichtig — sind nicht nur die Antigenquanten gering, welche zur Reaktion gebracht werden, sondern es sind auch nur sehr beschränkte Mengen von zellständigem Antikörper, welche für die schädigende Reaktion disponibel sind; sind aber diese erschöpft, dann wirkt natürlich auch der etwaige Antigenüberschuß nicht. Über die Menge von zellständigem Antikörper belehrt folgende Überlegung: wenn man ein Meerschweinchen durch einmalige Subkutaninjektion aktiv präpariert, so braucht man zur Tötung auch bei hohen Graden der Überempfindlichkeit 0,01 ccm artfremdes Serum intravenös; hingegen ist es mir wiederholt gelungen, mit 0,2 ccm wirksamen Antiserums vom Kaninchen eine derartige passive Hypersensibilität hervorzurufen, daß die Meerschweinchen mit 0,002 ccm artfremden Serums blitzartig getötet werden konnten. Die Menge des zellständigen Antikörpers ist also überhaupt gering und bei der aktiven Anaphylaxie einmalig sensibilisierter Meerschweinchen noch geringer als bei der passiven.

Bei Berücksichtigung quantitativer Verhältnisse und der verschiedenen Versuchsbedingungen sieht man somit ein, daß die lokale Anaphylaxie kein Gradmesser der Intensität der Zellschädigung sein kann, die im Schock auftritt. Vielleicht hat man vor den Ergebnissen der experimentellen Analyse des Schocks schwere Läsionen erwartet; heute ist das nicht gerechtfertigt, da eine Erstickung durch Kontraktion der bronchialen Ringmuskeln natürlich auch ohne jede anatomisch nachweisbare Veränderung der Zellen denkbar, oder vielmehr geradezu wahrscheinlich ist.

Der Eiweißzerfall, der sich durch Zunahme des nichtkoagulablen N und des Harnstoffs, in geringerem Grade auch des Amino-N im Blute anaphylaktisch reagierender Tiere zu erkennen gibt (Hisanobu), ist nicht eindeutig, da die N-Quelle nicht bestimmt erscheint. Um einen Abbau des injizierten Eiweißantigens kann es sich nicht handeln; das ist aus quantitativen Gründen ausgeschlossen (Major).

Auch konnte Manwaring zeigen, daß die Abnahme des durch sensibilisierte Meerschweinchenorgane durchströmenden Antigens bisweilen so minimal ist, daß sie sich der serologischen Nachweise entzieht, und dementsprechend läßt sich in der Lunge oder in der Leber von Meerschweinchen, die im akuten Schock verenden, keine Erhöhung des Amino-N oder des nichtkoagulablen N im Vergleiche zu normalen Kontrollorganen konstatieren (Auer und van Slyke, Barger und Dale). Nicht das Antigen und nicht das „Schockorgan“ liefert also das Material für den Eiweißzerfall, den man im protrahierten Schock beobachtet. Warum nach Ablauf der akuten Erscheinungen körpereigene Eiweißbestände angegriffen werden, entzieht sich unserer Einsicht.

Über Blutveränderungen im anaphylaktischen Schock liegen mehrfache Angaben vor, von denen ich nur einige kurz erwähne.

Richet, Brodin und St. Girons sahen bei anaphylaktischen Hunden kernhaltige rote Blutkörperchen auftreten, was auf eine Reizung der hämopoetischen Organe bezogen wird; weiters verschwanden die polynukleären Leukozyten für geraume Zeit und das Blut erfuhr eine Konzentrationszunahme, indem Blutplasma in die Gewebe übertrat. Eosinophilie beschrieben Widmer, Klinkert u. a.; Lepsky betrachtet sie jedoch nicht als eine spezifisch anaphylaktische Reaktion, sondern als eine allgemeine Reaktion des Organismus gegenüber dem Eindringen fremder Stoffe ins Blutplasma. Lepsky konstatierte Eosinophilie der Darmwand und des Blutes nach Verfütterung von Eiereiweiß oder Injektion von Pferdeserum, und zwar sowohl bei unvorbehandelten als bei sensibilisierten Tieren; auch traten die Eosinophilen auf, wenn z. B. eine enterale Sensibilisierung durch Milch bewerkstelligt und dann Pferdeserum eingespritzt wurde. Mit der Auffassung der Eosinophilie als einer unspezifischen Abwehrreaktion scheint das Vorkommen des Zustandes bei allerlei parasitären Erkrankungen, bei manchen Idiosynkrasien, bei exsudativer Diathese, in der Umgebung von Tumoren etc. leichter vereinbar (Lepsky).

Werigo, Pardi u. a. behaupteten, daß bei der Anaphylaxie eine derartige Anhäufung von Leukozyten in den Lungenkapillaren eintrete, daß die künstliche Durchblutung der Lungen von im Schock verstorbenen Kaninchen erschwert sei. Das linke Herz solcher Tiere sei leer, das rechte überfüllt. Werigo bezieht den anaphylaktischen Anfall größtenteils auf solche Embolisierungen der Lungengefäße durch Leukozyten und stützt diese Theorie durch Versuche, denen zufolge eine prophylaktische Verminderung der zirkulierenden Leukozyten durch Injektion von Pepton den anaphylaktischen Insult verhindert oder abschwächt. Das Unwegsamwerden der Lungengefäße hat, wie erwähnt, auch Coca beim Kaninchen festgestellt, aber auf einen Gefäßkrampf bezogen, und es besteht nach den Experimenten mit Histamin und Pepton kaum ein Zweifel, daß diese Erklärung und nicht die von Werigo zutrifft; der pulmonale Gefäßkrampf mit Histamin läßt sich z. B. durch Ausspülen der Gefäße mit Tyrodescher Flüssigkeit lösen und immer wieder erzeugen (Mautner und E. P. Pick), d. h. die Gefäße werden abwechselnd wegsam und unpassierbar, was bei einer Leukozytenembolie natürlich unmöglich wäre. Beim Meerschweinchen kann man überdies die Zahl der Leukozyten durch Behandlung mit Thorium-X weitgehend reduzieren, ohne daß sich an der Auslösbarkeit des Schocks etwas ändert (Casper).

VIII. Antianaphylaxie (Ananaphylaxie).

Beide Bezeichnungen sind falsche Wortbildungen und irreführend; es wäre daher am zweckmäßigsten, die eine wie die andere aufzugeben (Dale) und für die zahlreichen, ihrem Wesen nach total verschiedenen Zustände, die man unter dem Terminus „Antianaphylaxie“ subsumiert hat, neue Benennungen einzuführen, welche soweit als möglich auf den Mechanismus resp. auf die Genese des beobachteten refraktären Verhaltens der Versuchstiere Bezug nehmen. Mein Vorschlag, spezifische und unspezifische Ursachen der Reduktion oder Annullierung einer bestehenden Eiweißüberempfindlichkeit zu unterscheiden, wurde von Coca, H. G. Wells u. a. Autoren gebilligt und ihren Darstellungen zugrunde gelegt. Die Tatsache, daß die Anaphylaxie eine Antigenantikörperreaktion ist, muß zur Folge haben, daß man aktiv oder passiv anaphylaktische Tiere durch Zufuhr des spezifischen Anaphylaktogens partiell oder total unempfindlich machen, daß man sie desensibilisieren kann, indem man den Antikörper zum Teile oder ganz neutralisiert; diese logische Notwendigkeit erscheint nicht einmal an die Richtigkeit der zellulären Theorie gebunden, sondern wurde (wie selbstverständlich) auch von den meisten Anhängern der humoralen Auffassung zugestanden (Friedberger). Um so befremdender wirkt der Standpunkt, den Richet, Arthus, Kopačzewski, Bessau u. a. einnehmen, daß alle Formen der Antianaphylaxie als unspezifische Vorgänge zu deuten seien.

a) Spezifische Desensibilisierung des intakten sensibilisierten Tieres oder der isolierten Organe desselben.

Fassen wir zunächst die Desensibilisierung durch Zufuhr von spezifischem Antigen ins Auge, so liegen hierüber genauere Daten von Weil, Coca und Kosakai, O. Thomsen, Doerr und Berger vor.

Thomsens Experimente berücksichtigen die von Doerr und Berger beschriebene Fehlerquelle, welche im variierenden Antigengehalt der Sera gegeben erscheint; sie wurden mit einer einzigen, in zugeschmolzenen Ampullen aufbewahrten Pferdeserumprobe ausgeführt. Auch sonst war Thomsen bedacht, alle Faktoren (verschiedenes Alter und Gewicht der Tiere, verschiedene Jahreszeit¹⁾ etc.) zu eliminieren, welche den Wert seiner quantitativen Resultate in Frage stellen konnten; bei der Ermittlung dieser Faktoren wurde eine Reihe von wichtigen Beziehungen festgestellt, welche anderen Experimentatoren ganz unbekannt geblieben waren. Ich kann hierauf nicht weiter eingehen (so manches Detail wurde ohnehin in anderem Zusammenhange erörtert), halte aber die Lektüre der Arbeit für alle, welche Überempfindlichkeit messen wollen, für unbedingt notwendig. Allerdings sind die Aufschlüsse über die Kautelen, die man zu beachten hat, reichhaltiger als die ziffermäßigen Angaben über die spezifische Desensibilisierung selbst; außerdem arbeitete Thomsen nicht mit einem einheitlichen Anaphylaktogen, sondern mit Pferdeserum, so daß aus mehrfach betonten Gründen kein abschließendes Urteil gefällt werden kann.

Thomsen fand, daß die desensibilisierende Antigendosis in hohem Maße vom Grade der bestehenden Überempfindlichkeit oder richtiger von der im Organismus des Tieres vorhandenen Menge Antikörper abhängig ist und daß diese Relation besonders dann leicht beobachtet werden kann, wenn man die Meerschweinchen mit bestimmten Quanten Antikörper d. h. passiv präpariert. In dieser Aussage liegt nur eine Wiederholung bekannter Angaben. Bereits im Jahre 1909 habe ich mit Ruß empfohlen, den anaphylaktischen Antikörper dadurch zu messen, daß man gleiche Mengen Antiserum mit steigenden Dosen Antigen in vitro versetzt, die Gemische intraperitoneal injiziert und 24 Stunden später durch intravenöse Injektion massiver Antigendosen die „Überempfindlichkeitsreste“ d. h. den nicht neutralisierten Antikörper bestimmt. Später haben Weil und Coca (*Zeitschr. f. Immunitätsforschung*, Bd. 17, 1913) und schließlich auch Weil (1917, etwa zur selben Zeit wie Thomsen) dieses Thema wieder behandelt und sind im Prinzip zu gleichen Anschauungen über die Absättigung des anaphylaktischen Antikörpers durch spezifisches Antigen gelangt.

Schon bei den Versuchen von Doerr und Ruß lieferte die partielle Absättigung des Antikörpers insofern nicht ganz gleichmäßige Resultate, als ein Meerschweinchen, welches ein vollständiger d. h. mit größeren Antigenmengen neutralisiertes Immuneserum erhalten hatte, bei der Probe oft stärker reagierte, als eines, dem ein mit weniger Antigen versetztes, gleich großes Quantum Antikörper zwecks passiver Präparierung einverleibt worden war. Solche Irregularitäten sind dann auch Thomsen und Weil aufgefallen und von ihnen in verschiedener Weise erklärt worden.

Thomsen geht davon aus, daß der Grad der passiven Hypersensibilität (gemessen durch die Dosis minima letalis des Antigens) zwar im allgemeinen mit der zur Präparierung verwendeten Menge Immuneserum ansteigt, daß aber schließlich ein Maximum erreicht wird, über welches hinaus eine weitere Erhöhung der Sensibilität resp. eine weitere Erniedrigung der minimal tödlichen Antigendosis nicht mehr möglich ist (s. S. 142). Präpa-

¹⁾ Vgl. auch Rusznyak.

riert man ein Meerschweinchen passiv durch Quanten von Antiserum, welche über dieser Maximalgrenze liegen, so wird seine Sensibilität durch gewisse Antigenmengen nicht merklich vermindert werden, man wird nicht mehr Antigen benötigen, um solche partiell desensibilisierte Tiere zu töten, als man für gleichartig präparierte und nicht desensibilisierte Exemplare brauchen würde, weil der nicht neutralisierte Antikörperrest eben noch für die höchste, überhaupt erzielbare Hypersensibilität ausreicht. Die Abnahme der Sensibilität durch partielle Neutralisation des Antikörpers wird sich nur dann durch eine Zunahme der Dosis minima letalis Antigen markieren, wenn die passive Präparierung nicht mit einem Überschuß von Immuneserum, sondern mit der für den maximalen Effekt gerade genügenden Grenzdosis oder mit einer kleineren Dosis erfolgt ist. Die Verifizierung dieser Schlußfolgerung durch das Experiment hat aber Thomsen unterlassen und nach den Untersuchungen von Weil sowie meinen eigenen Erfahrungen zu urteilen, wäre sie wohl kaum in vollem Umfange möglich gewesen.

Ich hatte z. B. einmal ein Menschenantiserum in Händen, welches schon in Mengen von 0,2 ccm i. p. Meerschweinchen von 250 g optimal präparierte, so daß die intravenöse Reinjektion von 0,006 ccm Menschenserum akut tödlich wirkte; eine weitere Erhöhung der passiv präparierenden Menge Antiserum hatte keine Reduktion der letalen Antigen-dosis, sondern eher eine kleine Steigerung (auf 0,01 ccm) zur Folge. Mit je 2,0 ccm dieses Serums wurden mehrere Meerschweinchen passiv präpariert und nach 24 Stunden durch steigende Gaben Menschenserum partiell desensibilisiert; nach weiteren 24 Stunden erfolgte die Titrierung der letalen Dosis Menschenserum durch Injektion in die zweite Jugularis. War die Desensibilisierung mit 0,001, 0,002, 0,003 oder 0,004 ccm Menschenserum bewerkstelligt worden, so konnten alle Tiere durch 0,01 ccm intravenös getötet werden, durch kleinere Gaben nicht; nach der Desensibilisierung mit 0,006 ccm wirkte 0,01 ccm, nach der Desensibilisierung mit 0,01 ccm auch 0,02 ccm nicht, nicht einmal abgeschwächt. Es bestand somit kein fixes Verhältnis zwischen optimal präparierender Dosis Antiserum (0,2 ccm) und der zugehörigen letalen Antigenmenge (0,006 ccm Menschenserum); sonst hätte man die mit 2,0 ccm Antiserum präparierten Meerschweinchen durch $0,006 \times 9 = 0,054$ ccm Antigen desensibilisieren können, ohne daß eine Zunahme der letalen Dosis Antigen eingetreten wäre, was aber nicht der Fall war.

Weil präparierte vier Serien von Meerschweinchen intraperitoneal mit derselben Menge Immuneserum vom Kaninchen und desensibilisierte die erste Serie mit 0,005 ccm Antigen (Pferdeserum), die zweite mit 0,01, die dritte mit 0,02 und die vierte mit 0,05. Sodann wurde die minimale Dosis Antigen bestimmt, welche bei jeder der vier Serien intraperitoneal injiziert, anaphylaktische Erscheinungen auslöste; sie betrug für die erste Serie 0,1, für die drei anderen aber 0,5 ccm. Weil schloß daraus, daß der an Zellen fixierte Antigenkörper eben durch diese Lokalisation seine Eigenschaften ändert und daß er dann nicht mehr in stande sei, mit dem Antigen in konstanten Proportionen wie bei der Präzipitation in vitro zu reagieren (vgl. hierzu S. 145).

Aus allen derartigen Beobachtungen geht meines Erachtens nur hervor, daß die Neutralisation des Antikörpers im anaphylaktischen Tiere nicht an das Gesetz der Multipla gebunden ist; das kann einen doppelten Grund haben. Erstens beherrscht das erwähnte Gesetz auch die Vitroreaktionen zwischen Präzipitogenen und Präzipitinen nicht), vielmehr ergeben sich hier anscheinend sehr komplizierte Verhältnisse, die durchaus nicht genügend klar gestellt sind, um vorauszusagen, wie eigentlich die Desensibilisierungsexperimente am Tiere ausfallen müssen, wenn sie Spiegelbilder der Vorgänge in der Epruvette sein sollen. Von Immuneserum zu Immuneserum, von Antigen zu Antigen, von Dosis zu Dosis kann sich das Resultat des Reagenzglasversuches ändern. Läßt man aber ein bestimmtes Antiserum mit einer bestimmten Antigenprobe in identischen Mengen das eine Mal im Tiere, das andere Mal in vitro abreagieren, so zeigen sich weitgehende, oft ziffermäßige Übereinstimmungen (Doerr und Ruß, Coca und Kosakai, Doerr und Berger), die man eigentlich gar nicht erwarten würde. Denn es existiert noch ein zweiter Grund, welcher nicht nur das Fehlen einfacher Relationen zwischen der Sensi-

bilität und der zur Desensibilisierung nötigen Antigendosis, sondern auch einen mangelnden Parallelismus zwischen Reaktion *in vitro* und *in vivo* zu erklären vermag. Für die Hypersensibilität des Meerschweinchens ist nicht der ganze passiv zugeführte Antikörper, sondern nur die in der Bronchialmuskulatur lokalisierte Quote maßgebend und die Absättigung vollzieht sich nicht derart, daß die Gesamtmasse des Antikörpers mit der vollen Antigendosis in Wechselwirkung tritt, sondern so, daß das in die Jugularvene eingespritzte Antigen die Gefäßsysteme der Organe in einer gewissen Reihenfolge und in stetig abnehmender Konzentration durchströmt. Daß hierbei ein „Danysz - Dungen-Phänomen“ zustande kommen kann (Weil), welches in der Epruvette nicht eintritt, und daß auch andere im Reagenzglas ausgeschaltete Faktoren konkurrieren, ist nur natürlich.

Es erscheint daher zweckmäßiger, die Desensibilisierungen am isolierten, überlebenden Organ vorzunehmen, sei es nun am Meerschweinchendarm (Massini) oder am virginalen Uterus (Dale). An den beiden Uterushörnern eines Tieres, welches mit zwei Antigenen präpariert wurde, kann man einen „gekreuzten“ Desensibilisierungsversuch ganz durchführen, während man bei der gewöhnlichen Methodik des aktiv anaphylaktischen Experimentes mindestens zwei Tiere benötigt, so daß abgesehen von den bereits erwähnten Fehlerquellen auch noch individuelle Resistenzunterschiede das Ergebnis beeinflussen müssen. Bei Verwendung von Darmstücken lassen sich noch kompliziertere (z. B. dreifache) Sensibilisierungen und allerlei Variationen der partiellen und totalen, spezifischen und aspezifischen Desensibilisierung bewerkstelligen (Massini, Ban, Brack). Dale, Dale und Hartley, Massini, Brack u. a. vermochten mit diesen Methoden zu zeigen, daß man ein und dasselbe Meerschweinchen mit zwei oder drei Antigenen aktiv präparieren und dann an den isolierten Organen des Tieres mit jedem der zur Vorbehandlung benützten Eiweißkörper eine Reaktion auslösen kann. Läßt man auf dasselbe glatte Muskelgewebe eines solchen zwei- oder dreifach sensibilisierten Meerschweinchens (auf ein Uterushorn oder ein Darmstück) die korrespondierenden Antigene nacheinander einwirken, so erhält man unter Umständen zwei oder drei Reaktionen; auf den zweiten Kontakt mit demselben Antigen antwortet dagegen der glatte Muskel nicht (Dale, Brack, Massini). Damit erscheint die Spezifität der Desensibilisierung erwiesen.

b) Faktoren, welche die Spezifität der Desensibilisierung verschleiern. — Ansichten über die alleinige Existenz der unspezifischen oder der spezifischen „Antianaphylaxie“. — Vorkommen und Interferenz beider Vorgänge.

Die spezifische Desensibilisierung wird allerdings durch 4 verschiedene Faktoren eingeschränkt oder maskiert und zwar:

1. durch die Verwandtschafts- oder Gruppenreaktionen, welche zwischen Antigenen von ähnlicher chemischer Konstitution zustande kommen können;

2. durch vorgetauschte Verwandtschafts- oder Gruppenreaktionen, wenn die Antigene, deren gegenseitiges Verhalten im Experiment festgestellt werden soll, nicht in Form von reinen Präparaten zur Verfügung stehen, sondern

wenn sie Spuren der anderen als Verunreinigungen beigemischt enthalten. Je nach dem Grade der Verunreinigung, je nach dem Umstande, ob eines oder mehrere der zu prüfenden Antigene Gemenge sind, ferner je nach der Zahl der akzidentellen Proteine, die jedes einzelne Präparat neben dem Hauptantigen führt, resultieren sehr verschiedene Kombinationen, die leicht zu irrthümlichen Schlüssen Veranlassung geben. Hierauf ist speziell bei der Gewinnung verschiedener Eiweißkörper aus einem einzigen Ausgangsmaterial durch fraktioniertes Aussalzen, durch Unterschiede der Löslichkeit in bestimmten Solventien usw. zu achten (Wells, Coca, Dale und Hartley u. v. a.);

3. durch Hochtreiben der Hypersensibilität (Gesetz von Magnus) bzw. durch intensive Präparierung der den anaphylaktischen Antikörper liefernden Tiere. Die Spezifität tritt also namentlich beim Meerschweinchen nach einmaliger aktiver Sensibilisierung mit einer sehr kleinen Antigendose in Erscheinung. Werden die Meerschweinchen durch mehrere Injektionen größerer Antigenmengen präpariert, so wirken auch heterologe Antigene und zwar sowohl schockauslösend (am isolierten Muskel kontraktionserregend) als auch desensibilisierend (Dale, Brack). Bei Kaninchen braucht man größere Antigenmengen und wiederholte Einspritzungen, um die Produktion freier Serumantikörper herbeizuführen; diese Antikörper sind daher stets weniger spezifisch und da sie verwendet werden, um beim Meerschweinchen passiv anaphylaktische Experimente auszuführen, so ist auch die (heterologe) passive Anaphylaxie im Gegensatze zur aktiven durch das starke Hervortreten aspezifischer Reaktionen charakterisiert (Doerr und Ruß). Dieser relative Spezifitätsmangel der heterologen passiven Anaphylaxie äußert sich sowohl bei der Hervorrufung der anaphylaktischen Reaktion als auch bei der Desensibilisierung; es wirken nicht nur Antigene, welche zu dem Antigen der Vorbehandlung in natürlicher biologischer Beziehung stehen, sondern auch ganz heterogene Stoffe (Doerr und Ruß).

4. Durch die Erschöpfbarkeit des Muskelpräparates bzw. beim ganzen Tiere durch die Abnahme der Reaktivität der Schockgewebe. Dale fand, daß der Uterus von Meerschweinchen, die man mit zwei total differenten Antigenen (z. B. Eiereiweiß und Pferdeserum) präpariert hat, seine Empfindlichkeit gegen das eine Antigen zum großen Teile einbüßt, wenn er vorher gegen das andere desensibilisiert wird. Diese Angabe wurde in der Folge von Massini und Brack bestätigt. Die genannten Autoren stellten gleichfalls fest, daß der Darm von doppelt oder dreifach sensibilisierten Meerschweinchen schon durch eine einzige starke Reaktion derart verändert werden kann, daß er auf die anderen Antigene nicht mehr anspricht. Sie bringen diese Erscheinung in Konnex mit analogen Erfahrungen, die Guggenheim bei der Prüfung verschieden starker chemischer Gifte an Darmpräparaten machen konnte, und fassen sie als eine durch die anaphylaktische Noxe hervorgerufene Reaktionsunfähigkeit des Darmes auf, die mit der spezifischen Desensibilisierung direkt nichts zu schaffen hat. Es fragt sich, ob für das Zustandekommen dieser Reaktionsunfähigkeit der Schock, am isolierten Präparate die intensive Kontraktion maßgebend ist oder irgendeine unbekannte, durch die Reaktion zwischen Antigen und Antikörper bewirkte Veränderung. Brack entscheidet sich für letztere Annahme, da er am doppelt sensibilisierten Darm durch langsame, die schockartige Kontraktion

vermeidende Einwirkung des einen Antigens die Empfindlichkeit für das andere ebenfalls herabsetzen konnte. Das ist insofern merkwürdig, als die Geschwindigkeit der Antigenantikörperreaktion für die entstehende Veränderung nicht belanglos sein kann; in der Tat sah Brack, daß die unspezifische Reduktion der zweiten Sensibilität unter Vermeidung einer heftigen Kontraktion größere Antigenmengen erforderte, als wenn die Desensibilisierung brüsk vorgenommen wurde. Ob man das Recht besitzt, eine Schädigung der Darmmuskulatur als Grund dieser aspezifischen Reaktionsunfähigkeit anzunehmen, darf bezweifelt werden, da Brack und Massini konstatierten, daß solche Därme auf Darmgifte „meistens noch recht gut reagieren“. Im ganzen genommen ist dieses Phänomen wohl als ein komplettes Analogon zu der aspezifischen Reaktionsunfähigkeit der Karnivorenleber zu betrachten; hier verschwindet die Reaktivität gegen Pepton gleichzeitig mit der anaphylaktischen, während Histamin noch immer einen Gefäßkrampf auslöst (Mautner und E. P. Pick).

Durch diese 4 Faktoren wird eine Situation geschaffen, welche die so divergierenden Ansichten über den Mechanismus der „Antianaphylaxie“ wenigstens zum Teile verständlich macht.

Bessau und seine Mitarbeiter halten die Antianaphylaxie für einen **durchaus unspezifischen** Zustand d. h. sie leugnen die Existenz der spezifischen Desensibilisierung durch Neutralisation von Antikörper. Bessau hatte zuerst in einer Arbeit zu beweisen versucht, daß Meerschweinchen, welche mit Rinder- und Pferdeserum sensibilisiert waren, durch Reinjektion mit einem dieser beiden Antigene gegen beide Sera unempfindlich werden. Friedberger und seine Mitarbeiter (Szymanowski, Kumagai, Odaira, Lurà) bestritten jedoch die Berechtigung der von Bessau aus seinen Ergebnissen abgeleiteten Schlüsse; da Bessau den Grad der Hypersensibilität nicht bestimmte, sei er nicht imstande gewesen, die spezifische Desensibilisierung von der unspezifischen Herabsetzung der Reaktivität gegen die anaphylaktische Noxe („das anaphylaktische Gift“) abzusondern und wäre dadurch zu seiner irrigen Auffassung verleitet worden. Friedberger strebte diese Scheidung durch Anwendung der von Doerr eingeführten quantitativen Methodik an, indem er (mit Kumaga und Odaira) Meerschweinchen passiv gegen zwei Antigene sensibilisierte; sodann wurde die Dosis letalis minima für jedes der beiden Antigene bestimmt und nun festgestellt, daß die Reinjektion eines Antigens so stark desensibilisierte, daß die Tiere 200 letale Dosen ertrugen, während die aspezifische Schutzwirkung gegen das heterologe Antigen so gering war, daß mit 1—1½ letalen Dosen bereits die Toleranzgrenze erreicht wurde. Die Differenz zwischen aspezifischer Reduktion der Reaktivität auf anaphylaktische Prozesse überhaupt und spezifischer Desensibilisierung war sohin ganz klar markiert und es wäre Bessaus Aufgabe gewesen, diese Versuchsergebnisse entweder in anderer Weise zu deuten oder durch eine Nachprüfung zu entkräften oder schließlich seine Theorie zu verlassen. Bessau zog es aber vor, auf seine alte Versuchsanordnung zurückzukommen. Er bemängelt Experimente von Szymanowski, der gleich ihm Meerschweinchen mit 2 artfremden Sera aktiv präpariert und gefunden hatte, daß die Reinjektion des einen Antigens die Resistenz gegen das andere nur ganz unbedeutend erhöht; der Schocktod wurde durch das zweite Antigen schon hervorgerufen, wenn man die einfach letale Dosis nur um weniges überschritt. Bessau, Opitz und Preuß setzen daran aus, daß es Szymanowski unterließ, die Schutzwirkung gegen das homologe d. h. gegen das zur Desensibilisierung verwendete Antigen zu bestimmen, da nur dann ein quantitativer Vergleich zwischen spezifischer Desensibilisierung und nichtspezifischer Resistenz-erhöhung statthaft wäre. Meines Erachtens ist jedoch die Angelegenheit durch die Desensibilisierungen der doppelt passiv präparierten Tiere, wie sie von Friedberger durchgeführt wurden, bereits gegen Bessau entschieden. Doch wird durch diese Sachlage selbstverständlich die Notwendigkeit nicht beseitigt, die neuen Versuche, welche Bessau, Opitz und Preuß als Gegenargumente ins Treffen führen, kritisch zu beleuchten. Diese Autoren sensibilisierten — wie schon früher — Meerschweinchen mit Rinder- und mit Pferdeserum aktiv (je 0,02 ccm subkutan) und bestimmten die intravenös letalen Reinjektionsdosen beider Antigene nach 20 oder 26 Tagen mit 0,04 ccm. Dann wurde eine Anzahl der doppelt

sensibilisierten Tiere durch die intravenöse Injektion einer subletalen Dosis eines Antigens (0,03 ccm Pferdeserum oder 0,02—0,025 ccm Rinderserum) desensibilisiert und zwar gleichfalls 20—26 Tage nach der Präparierung. Und nun wurde wenige Stunden nach der Desensibilisierung die Toleranzgrenze für das homologe, zur Desensibilisierung benützte, und mehrere (6, 8, meist 12—14) Tage darauf die Widerstandsfähigkeit gegen das heterologe Antigen ermittelt. Es zeigte sich, daß ein sicherer Schutz nur gegen die 5—10fache letale Dosis des homologen Antigens zu erzielen war, daß aber auch das heterologe Antigen erst in 5facher Menge der Dosis letalis minima akut tödlichen Schock bewirkte. Diese Differenzen erschienen Bessau, Opitz und Preuß nicht groß genug, um eine Abtrennung der spezifischen Desensibilisierung von unspezifischer Resistenz zu erlauben. Was ist dazu zu bemerken? Daß die Experimente nicht stichhaltig sind, da sie 1. unter Vernachlässigung des Zeitfaktors angestellt wurden; die Resistenz gegen das homologe Antigen wurde 6 bis 14 Tage früher bestimmt als die gegen das heterologe, obwohl der Grad der aktiven Überempfindlichkeit eine Funktion der Zeit ist (Doerr und Ruß, Thomsen, Auer); 2. weil Sera keine einfachen Antigene sind, sondern Globuline und Albumin enthalten, von denen die ersteren nach kürzerer Zeit aktiv überempfindlich machen als die letzteren (Dale und Hartley); dieses Moment hat insofern eine ähnliche Wirkung wie das erste, weil man beim Präparieren und Reinjizieren mit Vollserum entweder die bloße Globulinüberempfindlichkeit oder die Hypersensibilität gegen Globulin und Albumin untersucht, je nachdem das Intervall 20—26 oder 32—40 Tage beträgt; 3. weil die Desensibilisierungsphase keinen invariablen Zustand darstellt, sondern bekanntlich wieder in Anaphylaxie übergeht, so daß die Einschaltung des von Bessau gewählten Intervalles zwischen der Prüfung der Resistenz mit homologem und heterologem Antigen auch aus diesem Grunde Komplikationen schafft.

Bessau und seine Mitarbeiter immunisierten dann weiter Kaninchen wiederholt mit Gemischen von Rinder- und Pferdeserum, bis die Tiere auf subkutane Einspritzung der beiden Antigene mit den bekannten Erscheinungen der lokalen Anaphylaxie reagierten. Zu diesem Zeitpunkte wurde eine Desensibilisierung mit einem der beiden Sera (gewöhnlich mit 1,0 ccm intravenös) vorgenommen und nun die Lokalreaktion erneut angestellt; sie fiel mit jedem der zwei Antigene negativ aus. Hier ist indes zu berücksichtigen, daß bei den Kaninchen eine intensive Präparierung erfolgen muß, bevor deutliche Lokalreaktionen auftreten, und daß die Antikörper solcher Tiere dann tatsächlich spezifische Eigenschaften aufweisen können. Diesem Umstande ist es ja wohl auch zuzuschreiben, daß Arthus (wie früher so auch in seiner neuesten Monographie) kategorisch behauptet, die allgemeine Anaphylaxie des Kaninchens sei im Gegensatz zu der des Hundes und des Meerschweinchens ein unspezifisches Phänomen; man könne Kaninchen mit Pferdeserum präparieren und mit Ovalbumin die (von Arthus für charakteristisch gehaltene) Blutdrucksenkung erzeugen und umgekehrt. Ganz spezielle Beziehung zu den Angaben von Bessau besitzen jedoch die Mitteilungen von Doerr und Ruß über Kaninchenantisera, welche mit den verschiedensten Normalsera ausflocken und Meerschweinchen gegen alle diese Sera passiv präparieren und die späteren analogen Berichte von Friedberger und Jarré über spezifische Präzipitine. Friedberger und Jarré beschreiben u. a. Antipferdesera vom Kaninchen, welche mit Pferde- und Rinderserum geprüft, den gleichen Titer hatten, und Antirindersera, welche auch mit stark verdünntem Pferdeserum Flockung gaben. Damit sind die Befunde über „spezifische“ Beeinflussung der lokalen Anaphylaxie ebenso erklärt wie später publizierte Experimente über spezifischen Präzipitinschwund beim Kaninchen. Immunisiert man nämlich Kaninchen mit Pferdeserum und mit Rinderserum, so treten in ihrem Serum Präzipitine für beide Antigene auf; injiziert man in diesem Stadium eines der Antigene, so schwindet nicht nur das homologe, sondern auch das heterologe Präzipitin, das letztere allerdings nicht in gleichem Grade; im Reagenzglas gestalteten sich die Vorgänge ganz analog. Gerade aus diesen Angaben über die homologe und heterologe Absättigung der Präzipitine in vivo und in vitro wird es, speziell bei Beachtung der quantitativen Verhältnisse, deutlich, daß die Spezifität der Anaphylaxie wie auch die der Sensibilisierung genau die gleiche ist wie die aller Immunitätsreaktionen zwischen Eiweißantigen und Antikörper. Man muß natürlich zuerst mit sich selbst ins klare kommen, was man unter Spezifität verstanden haben will; dann wird man nicht darauf verfallen, sie bei mehreren im Prinzip identischen Reaktionen zwischen identischen Stoffen einmal zu leugnen, das anderemal anzuerkennen. Wohin das führt, lehrt das Vorgehen von Bessau, Opitz und Preuß, die auf Grund der Eprovetten-

versuche über Absättigung ihrer Doppelpräzipitine durch ein einziges Antigen eine unspezifische Ausfällung von Präzipitin durch heterologes Antigen annehmen und nun weiter behaupten, die „Antianaphylaxie beruhe nach unseren jetzigen Kenntnissen“ auf zwei unspezifischen Vorgängen, „der Präzipitinausfällung und der Herabsetzung der Empfindlichkeit gegen anaphylaktisches Gift“. Man müsse daher eine „Fällungsantianaphylaxie“ und eine „Gifitantianaphylaxie“ unterscheiden.

In diametralem Gegensatz zu Bessau stehen Weil und Coca, welche die „Antianaphylaxie“ ausschließlich auf die Neutralisation der spezifischen Antikörper zurückführen. Da die durch Antigenzufuhr unempfindlich gewordenen Tiere sofort wieder passiv präpariert werden können und da hierzu dieselben Mengen Antiserum nötig sind wie bei normalen Kontrollen, können irgendwelche andere Faktoren (Komplementverbrauch, „Umstimmung“) keine Rolle spielen. Ähnlich äußert sich Thomsen, der a priori drei Möglichkeiten als Ursachen der Antianaphylaxie für denkbar hält: 1. den Verbrauch (Destruktion) oder die Ausscheidung des Antistoffes; 2. das Hindernis für die Reaktion zwischen dem Antigen und dem Antikörper und 3. die Unempfindlichkeit resp. geringere Empfindlichkeit gegenüber dem schockhervorrufenden Faktor, dem „Gift“ oder „wie man dieses Agens benennen will“. Die tatsächliche Existenz der 3. Gruppe bezweifelt Thomsen; die meisten Fälle von unspezifischer Herabsetzung einer vorhandenen Hypersensibilität (durch gewisse Narkotika, Pepton, Urin usw.) rangieren nach seiner Überzeugung in die zweite Kategorie, indem sie die Reaktionsgeschwindigkeit herabsetzen und dadurch die Schocksymptome abschwächen, ein Einfluß, der nur durch Vergrößerung der reinjizierten Menge wieder ausgeglichen werden kann. Der antagonistische Effekt solcher Stoffe oder Eingriffe ist meist nur sehr gering und mit der oft absoluten Unempfindlichkeit spezifisch desensibilisierter Tiere gar nicht zu vergleichen; er wird daher bei schwach sensibilisierten Tieren weit eher manifest als bei hochgradig überempfindlichen.

Sehr richtig ist es, wenn Thomsen das allmähliche spontane Zurückgehen der aktiven und das mehr plötzliche Aufhören der heterologen passiven Hypersensibilität unter die spezifischen Desensibilisierungen rechnet. Auch in diesen Fällen liegt zweifellos eine Reaktionsunfähigkeit infolge von Schwund des spezifischen Antikörpers vor; nur daß dieser Zustand eben nicht wieder von selbst in den überempfindlichen übergeht, wie das nach der Desensibilisierung durch Antigeninjektion zumeist der Fall ist.

Eine vermittelnde Stellung zwischen Bessau und Thomsen nehmen Massini, Ban und Brack, Friedberger und seine Mitarbeiter u. a. ein, welche neben der spezifischen Desensibilisierung eine aspezifische Herabsetzung der Empfindlichkeit der Gewebe gegen die anaphylaktische Noxe anerkennen und einen deutlichen quantitativen Unterschied zwischen beiden Phänomenen konstatieren. Dieser Standpunkt dürfte sich endgültig durchsetzen.

Es wäre nur sehr erwünscht, wenn man nicht die erzielte Klärung wieder dadurch illusorisch machen würde, daß man die Herabsetzung der Reaktivität der Schockgewebe mit verschiedenen anderen Vorgängen konfundiert. Wenn wir z. B. Meerschweinchen mit einem Antihammelserum vom Kaninchen passiv präparieren, welches schon in vitro nicht nur mit Hammeleiweiß, sondern auch mit Ziegen-, Rinder-, Pferde-, Schweine-, Menschen-eiweiß ausflockt, und wenn wir weiters konstatieren, daß die überempfindlichen Tiere nicht nur durch Hammelserum, sondern bis zu einem gewissen Grade auch durch alle übrigen Serumarten gegen Hammelserum desensibilisiert werden können (Fundamentalversuch von Doerr und Ruß), so liegt darin kein Beweis für eine Herabsetzung der Reaktivität

der Schockgewebe, sondern nur für die Tatsache, daß die Spezifität der Antikörper keine absolute, sondern bloß eine relative ist und nur bei quantitativen Versuchsanordnungen zutage tritt (Doerr und Ruß). Die Desensibilisierung beruht in diesem Falle auf einer Absättigung des Antikörpers durch ein zwar nicht zur Erzeugung desselben verwendetes, aber mit ihm reagierendes Antigen und ist der Desensibilisierung durch das homologe Antigen im Prinzip gleichwertig. Ob nebenbei auch herabgesetzte Reaktionsfähigkeit interveniert, vermag man bei derartigen Experimenten gar nicht zu entscheiden. Um diesen Faktor nachzuweisen, müßte man strenge genommen wie Friedberger verfahren d. h. mit zwei Antisera passiv präparieren, von denen jedes *in vitro* und *in vivo* nur mit seinem Antigen, nicht aber mit dem des anderen reagiert; würde nun der Ablauf eines Schocks gegen die Reinjektion des anderen Antigens schützen, so wäre eine verminderte Reaktivität anzunehmen, speziell wenn die Herabsetzung der Empfindlichkeit nur temporären Charakter hat und sich in einiger Zeit (\pm 24 Stunden) analog der „Peptonimmunität“ der Hundeleber wieder ausgleicht.

Es läßt sich zur Zeit noch nicht mit der erwünschten Genauigkeit und Vollständigkeit ermitteln, bei welchen Versuchsanordnungen die beobachtete Verminderung oder Annullierung eines bestehenden anaphylaktischen Zustandes auf dem Schwund, der Neutralisation oder der Zerstörung der Antikörper beruht. Sicher zählt hierher: 1. Das spontane Zurückgehen der aktiven und passiven (homologen und heterologen) Eiweißempfindlichkeit. Das sehr verschiedene Tempo, in welchem sich diese Rückbildung bei den drei Formen der Anaphylaxie vollzieht, deutet darauf hin, daß der Schwund des Antikörpers durch verschiedene Prozesse bedingt wird; bei der passiven heterologen Anaphylaxie erfolgt die spontane Rückbildung nicht sukzessive, sondern kritisch und zwar zu der Zeit, zu welcher sich Antikörper gegen den Eiweißträger des anaphylaktischen Antikörpers (meist also gegen Kaninchen-eiweiß) bilden. 2. Die Neutralisation des Antikörpers durch injizierte homologe oder heterologe (aber mit dem Antikörper *in vivo* und *in vitro* reagierende) **Antigene**. Eine Desensibilisierung von den Schleimhäuten aus scheint besonders dann gut zu gelingen, wenn die Applikation des Antigens auf die Schleimhaut oder die Resorption durch die Schleimhaut Symptome auslöst und wenn auch die Sensibilisierung auf die nämliche Art zustande kam. Fütterungsanaphylaxien lassen sich daher durch perorale Antigenzufuhr besonders leicht beheben (Pagniez und Pasteur Vallery - Radot, O. Schloß, Joltrain u. a.). Dagegen gelang es H. Sewall und C. Powell nicht, subkutan sensibilisierte Meerschweinchen durch nasale Einträufelung von Antigenen zu desensibilisieren, obwohl die aktive Präparierung von der Nasenschleimhaut aus möglich war; offenbar genügte die resorbierten Antigenmengen nur für die Sensibilisierung, nicht aber für die Absättigung der Antikörper oder es wurde das Antigen abgesättigt, bevor es die Schockgewebe erreichte. 3. Die *forcierte*, d. h. die genügend oft wiederholte oder durch längere Zeit hindurch kontinuierlich fortgesetzte Zufuhr eines Antigens (Verlust der Fähigkeit zur Antikörperproduktion oder Desensibilisierung der sensibilisierten Gewebe). Diese Form ist jedoch noch nicht genügend untersucht (vgl. hierzu Seite 565 und einige Versuche von Brack).

c) Schutzwirkung der zirkulierenden Antikörper oder maskierte (potentielle) Anaphylaxie.

Von der Verminderung der Reaktivität durch Antikörperverbrauch abzutrennen wäre nach der Ansicht von Weil jener Zustand, bei welchem nicht

der Mangel an Antikörper, sondern die Lokalisation desselben die reduzierte Hypersensibilität bedingt. Nach der zellulären Theorie bestimmt nur jene Quote von Antikörper den Grad der Überempfindlichkeit, welche zellständig ist; der freie, im Blutplasma zirkulierende Antikörper könnte schützend wirken, indem er das reinjizierte Antigen absättigt, bevor es noch das Schockgewebe erreicht. Der Nachweis der effektiven Existenz eines Zustandes, dem man diesen Mechanismus vindizieren darf, kann nur darin bestehen, daß man bei einem Tiere hohen Gehalt des Blutes an anaphylaktischem Antikörper, verminderte Reaktivität des ganzen Organismus, aber hochgradige Hypersensibilität der isolierten, vom schützenden Blut befreiten Schockorgane oder Schockgewebe feststellt. Das ist nun de facto gelungen (R. Weil, Manwaring und Kusama), was natürlich sehr für die Auffassung von Weil plädiert. Wie soll man diesen Zustand nennen? Wells meint, das sei die „wahre“ d. h. die auf Antikörpern beruhende Anti-Anaphylaxie; andere bezeichnen solche Meerschweinchen als „immun“. Ich hätte gegen beide Vorschläge manches einzuwenden, würde aber zustimmen, wenn man in solchen Fällen von einer maskierten oder potentiellen Anaphylaxie sprechen würde. Denn tatsächlich soll ja nach Weil der freie Antikörper die Existenz des zellständigen verdecken und damit die vorhandene Hypersensibilität der Schockgewebe verschleiern. Wählt man den Ausdruck maskierte oder potentielle Anaphylaxie, so ergeben sich schon aus dieser Nomenklatur einige direkt abzuleitende Folgerungen, die einer experimentellen Prüfung zugänglich sind, die sich aber — und das ist sicher eine Schwäche der Weilschen Theorie — bisher nur zum Teile verifizieren ließen.

Zunächst müßte die intravenöse Zufuhr bedeutender Mengen von Antikörper unmittelbar vor der Reinjektion des Antigens die Hypersensibilität vermindern bzw. die schockauslösende Dosis erhöhen. Das ist Weil auch geglückt, doch behielten nur die mit homologem Antiserum ausgeführten Experimente ihre Beweiskraft, während gegen die heterologen von Friedberger und Hjelt, sowie von Thomsen eingewendet wurde, daß hier nicht der einverleibte Antikörper, sondern das artfremde Eiweiß (das Kanincheneiweiß) den Schutz bewirke, indem im Kontrollexperiment Normalkaninchen Serum ebenso stark schützt wie Kaninchenimmuns Serum; oder eigentlich nach meinen Erfahrungen nicht gerade so stark, sondern etwas schwächer, eine Differenz, die aber nicht auf dem Antikörpergehalt, sondern auf dem Globulin- und Eiweißreichtum der Immunsere beruht (Doerr und Berger). Was Weil beobachtete, muß also keine Konkurrenz von freiem und fixem Antikörper bei der Reaktion mit dem Antigen gewesen sein, sondern war vielleicht mit der von ihm beschriebenen „Antisensibilisierung“ identisch, die bereits in anderem Zusammenhange erörtert wurde. Die Versuche mit homologem Antiserum trifft aber dieser Vorwurf nicht (Friedberger und Hjelt); und es hat daher Bedeutung, daß Manwaring und Kusama die Bronchialmuskulatur der immunen Meerschweinchen in der überlebenden, künstlich mit Ringerlösung durchströmten Lunge auf Antigenkontakt intensiv reagieren sahen, daß aber die Anwesenheit des Blutes des immunen Tieres in der Durchströmungsflüssigkeit die Reaktion verhinderte.

Präpariert man Meerschweinchen mit steigenden Mengen homologen oder heterologen Antiserums, so nimmt die Dosis minima letalis Antigen, welche die

Tiere bei intravenöser Injektion gerade noch akut tötet, ab, aber nur bis zu einer gewissen Grenze; über diese Grenze hinaus ist eine weitere Steigerung der Hypersensibilität durch Erhöhung der Menge des passiv präparierenden Immunsersums nicht zu erzielen. Man kann sich vorstellen, daß die Zellen des Tieres nur ein gewisses Quantum des dargebotenen Antikörpers fixieren; der Rest bleibt frei und würde nach Weil schützen. Es müßte also die Dosis minima letalis Antigen von einer bestimmten präparierenden Menge Immunsersum angefangen, wieder zunehmen. Thomsen, der mit einem Immunsersum von geringem Antikörpergehalt arbeitete, sah sie nur konstant bleiben; Doerr und Berger konstatierten dagegen tatsächlich den erwarteten Anstieg, der zwar nicht sehr erheblich war, aber immerhin fast das Doppelte der optimalen tödlichen Antigendosis betrug (vgl. Seite 516). Es ist nicht wahrscheinlich, daß auch hier nur das artfremde Eiweiß antagonistisch wirkte; denn das für die passive Präparierung optimale Volum Kaninchenimmunsersum war nicht immer dasselbe, sondern variierte von 0,2 ccm bis 3,0 ccm und war dem Antikörpergehalt der Antisera umgekehrt proportional. Dieser fehlende Parallelismus machte auch eine Abhängigkeit vom Globulingehalt der Sera (Doerr und Berger) wenig plausibel.

Die „maskierte“ oder „potentielle“ Anaphylaxie ist somit vorläufig nicht über allen Zweifel erhaben. Ihr Nachweis begegnet einigen Schwierigkeiten. Heterologe Antikörper hängen am artfremden Eiweiß, so daß die „Antisensibilisierung“ durch das Protein einen Schutz durch zirkulierenden Antikörper vortäuschen kann; homologe Antikörper (vom Meerschweinchen) sind wieder nicht genügend konzentriert und außerdem besteht zwischen Serum und Plasma noch immer ein Unterschied. Überdies kennen wir die Reaktionsgeschwindigkeit nicht, welche für die Neutralisation des reinjizierten Antigens durch zirkulierenden Antikörper in Betracht kommt; sie müßte einen für Kolloide ungewöhnlichen Wert annehmen, wenn verhindert werden soll, daß in die Jugularis eingespritztes Antigen durch den Blutstrom nicht mehr bis zur Bronchialmuskulatur getrieben werden kann und die Reaktion müßte außerdem vollständig bis zum kompletten Antigenverbrauch ablaufen, was sicher nicht der Fall ist. Endlich besteht die Möglichkeit, daß der an Zellen gebundene Antikörper eine höhere Avidität zum Antigen besitzt als der zirkulierende.

d) Herabgesetzte Empfindlichkeit nach der Präparierung mit exzessiven Antigendosen.

Als dritte Form der spezifisch verminderten Reaktivität wären gewisse, noch näher zu definierende Fälle zu nennen, in denen Meerschweinchen mit sehr großen Antigendosen aktiv präpariert wurden. Diese Form läßt sich von der vorigen abtrennen. Wells meint, daß große Antigendosen auch viel freien Antikörper erzeugen und daß dieser entsprechend den vorstehenden Erläuterungen das reinjizierte Antigen von den Schockgeweben ablenkt. Diese Erklärung erscheint aber nur dann zulässig, wenn eben der Überschuß an freiem Antikörper einerseits, die Hypersensibilität der isolierten Schockgewebe andererseits im Experimente festgestellt wird. Nach der Präparierung mit exzessiven Antigenquanten erweist sich jedoch das Blut der Meerschweinchen oft als antikörperarm (Weil) und was die Reaktivität der isolierten glatten Muskelgewebe

anlangt, so wird dieselbe ebenfalls als gering befunden. Brack sensibilisierte Meerschweinchen mit 10,5 ccm artfremden Serums und prüfte den Darm der Tiere nach verschiedenen Inkubationen (26—50 Tagen). Die Reaktionsfähigkeit war viel geringer als nach aktiver Präparierung mit mittleren Dosen (3,5 ccm); schon kleine Antigenmengen wirkten komplett desensibilisierend und heterologe Antigene lösten weder eine Kontraktionswelle aus noch vermochten sie die niedrige, aber offenbar sehr spezifische Hypersensibilität gegen homologes Antigen durch Neutralisation des Antikörpers zu beseitigen. Brack sagt ganz richtig, er hätte den Eindruck eines **beginnenden** Immunitätszustandes erhalten; er begeht nur einen Irrtum, wenn er meint, seine Angaben befänden sich im Gegensatz zu jenen von Dale, der beim Uterus von „immunen“ Meerschweinchen eine Empfindlichkeit von verminderter Spezifität konstatierte. Dieser Gegensatz ist scheinbar und durch die mißbräuchliche Verwendung des Wortes „immun“ vorgetäuscht; die Angaben von Brack und von Dale beziehen sich auf zwei Zustände mit verschiedenen Eigenschaften und verschiedenem Mechanismus. Dales Beobachtung betrifft die „maskierte“, durch Überschuß von zirkulierendem Antikörper charakterisierte Anaphylaxie, also einen Höhepunkt der Antikörperproduktion mit nachfolgendem Abklingen; die glatten Muskeln sind dabei von Anfang an stark hypersensibel (Dale, Manwaring und Kusama) und die Spezifität der Empfindlichkeit erscheint vermindert; später (nach 3 Monaten) nimmt die Überempfindlichkeit ab, wobei aber der Mangel an Spezifität erhalten bleibt (Dale). Bei den Beobachtungen von Brack war die Hypersensibilität der isolierten Organe dauernd gering, die Spezifität dagegen ausgesprochen; es muß sich daher um etwas anderes gehandelt haben als bei Dale. Man könnte dagegen einwenden, daß die Meerschweinchen in beiden Fällen gleichartig, nämlich durch große Antigen Dosen präpariert wurden; in Wahrheit jedoch sind die Bedingungen für die Entstehung der „maskierten“ Anaphylaxie und der von Weil und Brack beschriebenen Form nie genau untersucht worden, da man die hier diskutierte Unterscheidung nicht oder nicht scharf genug erfaßt hat. Auch wäre es nicht befremdend, wenn trotz gleichartiger Vorbehandlung mit so exzessiven, im Verhältnis zur Größe des Tieres ganz enormen Antigen Dosen verschiedene Meerschweinchen mit verschiedenen Typen der Antikörperproduktion speziell der Produktion freier Präzipitine reagieren würden; auch beim Kaninchen existieren gerade in dieser Beziehung beträchtliche individuelle Differenzen. Wie soll man aber diese dritte, durch geringen Antikörpergehalt des Blutes und schwache, aber spezifische Hypersensibilität des ganzen Tieres und seiner Gewebe gekennzeichnete Form verminderter Anaphylaxie erklären? Weil dachte an eine Koexistenz von Antigen und Antikörper innerhalb der Zellen der Schockparenchyme; die Antigenreste sollten die Reaktionsfähigkeit des zellständigen Antikörpers mit neu zugeführtem Antigen herabsetzen. Er präparierte Meerschweinchen passiv mit einer großen Dosis Antipferdeserum vom Kaninchen; nach 10 bis 14 Tagen ist das Tier sowohl als sein Gewebe (der Uterus) noch passiv anaphylaktisch gegen Pferdeserum, aber auch aktiv anaphylaktisch gegen Kaninchenserum. Die Reaktivität gegen Kaninchenserum beweist das Vorhandensein eines korrespondierenden Antikörpers, die Reaktion auf Pferdeserum die Existenz eines an Kanincheneiweiß geketteten Antikörpers gegen Pferdeserum, mithin (nach der Ansicht von Weil) auch von Kanincheneiweißantigen. In dieser

Argumentation wird aber der Zusammenhang zwischen Antikörper und art-spezifischem Eiweiß eines Immunerums so enge angenommen, daß bei Licht besehen eine Identität resultiert; das ist aber schon deswegen nicht zulässig, weil die Antisera mehrere artspezifische Eiweißarten enthalten, von denen, wie bekannt, nur ein oder zwei (die Globuline) Träger der Immunstoffe sind (Dale und Hartley). Die von dem leider zu früh gestorbenen Forscher R. Weil mit diesem Versuch¹⁾ erneut angeschnittene, schon so oft in anderer Fassung bearbeitete Frage der Antiantikörper (vgl. auch Nicolle und Césari) geriet durch Dale und Hartley, Doerr und Berger in ein anderes Fahrwasser und wäre unter Verwendung möglichst reiner Serumeiweißfraktionen als Antigene und Antikörper nochmals zu studieren. — Eine andere Erklärung für die geringe Hypersensibilität nach der Präparierung mit großen Antigen Dosen ließe sich auf Grund der Beobachtung von Thomsen konstruieren, daß das Maximum der Überempfindlichkeit nach subkutaner Sensibilisierung mit 0,004 ccm Pferdeserum früher (am 25. Tag) als nach 0,1 ccm (am 62. Tag) erreicht wird und daß sich durch weitere Steigerung der Antigenmenge auf 0,5—1,0 ccm eine noch erheblichere Verzögerung erzielen läßt. Wells denkt daran, daß die im Blute persistierenden Antigenreste den entstehenden und an die Zellen herantretenden Antikörper sukzessive immer wieder absättigen, so daß eine Hypersensibilität des ganzen Tieres oder seiner Gewebe nicht zustande kommen kann. Natürlich muß man dann einen ähnlichen Effekt erhalten, wenn man zwar mit kleinen, sonst kräftige aktive Anaphylaxie erzeugenden Antigenmengen sensibilisiert, aber noch in der präanaphylaktischen Periode große Antigenquanten einverleibt; das ist, wie man weiß, tatsächlich der Fall. Auf demselben Prinzip beruht es, daß desensibilisierte Meerschweinchen zwar spontan wieder anaphylaktisch werden, wenn man sie nicht weiter beeinflusst, daß dagegen die Tiere unempfindlich bleiben, wenn man der eigentlichen Desensibilisierung die Injektion großer Antigenquanten folgen läßt.

e) Beeinflussung der Überempfindlichkeit durch Hemmung der Antikörperproduktion. — Kondition der Versuchstiere. Antagonismus der Masern.

Schon bei den bisher erörterten drei Formen kam es vor, daß nicht nur eine bereits bestehende Hypersensibilität abgeschwächt, sondern daß unter Umständen auch schon die Entwicklung des überempfindlichen Zustandes durch spezifische Einflüsse gebremst wurde. Verwandt mit Vorgängen der letzteren Art sind in gewisser Hinsicht Prozesse, bei welchen die Hyper-

¹⁾ Die Versuche wurden später von Denizer mit dem gleichen Ergebnis wiederholt, nur benützte er statt Antipferdeserum Antieiereiweißserum vom Kaninchen. Mit dem 30fachen Multiplum der einfach sensibilisierenden Dosis dieses Serums wurden Meerschweinchen i. p. passiv präpariert und der Uterus der getöteten Tiere mit der Daleschen Technik untersucht. Er reagierte vom 9. Tage angefangen auf Eiereiweiß und Kaninchenserum, was im Sinne von Weil als Beweis für die Koexistenz von Antigen und Antikörper in den Zellen aufgefaßt wird (vgl. S. 154); die Phase dieser Koexistenz dauerte ziemlich lange. In analoger Weise wurde das gleichzeitige Vorhandensein von Antigen und Antikörper in der Zirkulation nachgewiesen, indem das Blut der getöteten Meerschweinchen auf andere übertragen und der Uterus der letzteren abermals auf seine Überempfindlichkeit gegen Eiereiweiß und Kaninchenserum geprüft wurde; auch hier bestanden beide Reaktivitäten nebeneinander.

sensibilität trotz parenteraler Zufuhr geeigneter Dosen Eiweißantigen nicht zustande kommt oder sich nur rudimentär ausbildet, weil man durch irgendwelche Eingriffe die Antikörperproduktion unterdrückt oder abschwächt. Das kann auf sehr verschiedenen Wegen erzielt werden z. B. durch Röntgenschädigung der Lymphdrüsen beim Meerschweinchen (v. Heinrich), durch Ausschaltung der Leber beim Hunde mit Hilfe einer Eckschen Fistel (Denecke), durch Milzexstirpation beim Hunde (Mautner), durch zu häufige und zu intensive Einwirkung des Antigens auf die Produktionsstätten der Antikörper (Arthus, Fütterungsversuche von Wells) oder endlich durch die besondere Kondition der Versuchstiere. Friedberger, Friedberger und Simmel, Thomsen konstatieren, daß sehr junge Meerschweinchen schwerer aktiv zu sensibilisieren sind als solche von mittlerem Gewicht, d. h. daß man für erstere 4—10 mal soviel Antigen braucht, um akuten Schocktod herbeizuführen; da aber die passive Sensibilisierung bei beiden Gruppen gleich gut gelingt, kann die Ursache nur in der noch nicht genügend entwickelten Fähigkeit zur Antikörpererzeugung gesucht werden. Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse, wie Thomsen fand, bei zu alten Meerschweinchen (von 800 bis 900 g Körpergewicht). Auch bei diesen ist die aktive Hypersensibilität im Vergleich zu den Exemplaren von ca. 300 g ziemlich niedrig; bei der passiven Präparierung mit gleichen Volumina Antiserum beobachtet man zwar ebenfalls Differenzen gegenüber leichteren Tieren, die aber gering sind und nur bei schwächer präparierenden Antisera hervortreten, so daß sie durch die Verteilung des Antikörpers auf größere Gewebsmassen erklärbar sind. Die schlechte aktive Präparierbarkeit der voll ausgewachsenen Tiere beruht daher offenbar so wie die der ganz jungen nur auf der in diesen Altersstufen reduzierten Antikörperproduktion. Mit Recht zieht Thomsen hieraus die versuchstechnische Konsequenz, daß man die letale Antigendosis nicht einfach auf das Körpergewicht umrechnen darf; da zwischen beiden keine einfache Beziehung besteht, würde die Umrechnung nicht imstande sein, den durch die Wahl verschieden schwerer Versuchstiere begangenen Fehler völlig auszugleichen.

Zu den „antianaphylaktischen Konditionen“ gehören ferner beim Menschen auch pathologische Zustände, vor allem die Masern und der Keuchhusten (Coca). Mit dem Auftreten des Masernexanthems erlischt bei tuberkulösen Kindern die kutane Tuberkulinüberempfindlichkeit (v. Pirquet, Preisich), um nach Ablauf der Krankheit wieder zu erscheinen. Gleichzeitig verschwindet jedoch auch die Vakzineempfindlichkeit (Hamburger und Schey) und, was uns hier besonders interessiert, die Hypersensibilität gegen artfremdes Serum (Hamburger und Pollak). Einen genau beobachteten Fall letzterer Art berichten Bessau, Schwenke und Pringsheim.

Ein Kind erhielt wegen einer Pneumonie 10 ccm Pneumokokkenserum subkutan und wurde täglich durch Intrakutanreaktionen (mit diesem Serum) auf die Entwicklung der Überempfindlichkeit gegen Pferdeeiweiß untersucht. Am 6. Tage zeigten sich die ersten Spuren der kutanen Hypersensibilität, die dann rasch zunahm. Am 11. Tage fiel aber die Intrakutanprobe merklich schwächer aus; gleichzeitig traten Konjunktivitis, Schnupfen, Kopliksche Flecken auf. Am 12. Tag war das Masernexanthem voll entwickelt und am 13. wurde die Intrakutanprobe ganz negativ, um erst am 19. Tage wieder zu erscheinen und von da an an Intensität gradatim zuzunehmen.

Bessau, Schwenke und Pringsheim stellten fest, daß es sich nicht etwa darum handeln kann, daß die Resistenz der Haut während der Exanthem-

periode gegen Reize aller Art gesteigert ist, da Intrakutanreaktionen mit Diphtherietoxin und Typhusendotoxin nicht abgeschwächt waren. Sie nehmen an, daß die Masern als „anaphylaktische Vergiftung“ aufzufassen sind und zwar als ein besonders intensiver Prozeß dieser Art, welcher die Reaktivität der Epidermiszellen gegen anaphylaktische Gifte irgendeiner beliebigen anderen Provenienz vermindert oder aufhebt. Den experimentellen Beweis wollten die Autoren durch den Nachweis erbringen, daß die „Masernantianaphylaxie“ auch gegenüber „fertigem anaphylaktischem Gift“ besteht; aber diese Absicht scheiterte daran, daß es nicht gelang, Substanzen zu beschaffen, welche auf die Haut wie das hypothetische „anaphylaktische Gift“ wirkten d. h. beim normalen Individuum ausgeprägte Kutanreaktionen lieferten und die man kraft ihrer Provenienz mit der Anaphylaxie in einen wenn auch nur willkürlichen Konnex setzen durfte. So gaben die in vitro gewonnenen Anaphylatoxine keine brauchbaren Intradermoreaktionen und ebensowenig das Histamin. Nur eine Probe von Wittepepton wirkte auf die normale Haut stark, auf die Haut von Masernkranken gar nicht; erst zwischen dem 7. und 11. Exanthemtage klang diese Unempfindlichkeit ab. Aber die spätere Wiederholung der Versuche, welche die „Peptonunempfindlichkeit“ des Masernkranken sichern sollte, scheiterte an der inkonstanten Zusammensetzung des Witteschen Peptons und anderer Peptonsorten (Chapoteau); die Lösungen beeinflussten selbst in konzentriertem Zustande die normale Haut so minimal, daß ein Vergleich mit der Masernhaut von vornherein aussichtslos schien. Immerhin fällt die Resistenz der 4 Masernpatienten gegen das eine Peptonpräparat auf; die Richtigkeit der von Bessau gegebenen Erklärung wird man jedoch daraus nicht folgern, da der durch das Experiment zu erhärtende Obersatz aus lauter unsicheren Vermutungen kombiniert ist (anaphylaktische Natur der Masernerkrankung, Existenz eines „anaphylaktischen Giftes“, Identität desselben mit dem giftigen Anteil des Wittepeptons). Bemerkenswert erscheint aber, daß das Masernexanthem gerade drei nahe verwandte Prozesse beeinflusst, die sämtlich zu den Antigenantikörperreaktionen gehören dürften; der Tuberkulinüberempfindlichkeit schreibt Bessau allerdings auf Grund seiner eigenen Theorien eine andere Genese zu, doch dürfte diese Ansicht kaum zutreffen. Daraus ergibt sich die praktische Konsequenz, daß man das Masernexanthem als Reagens verwenden kann, um den Mechanismus anderer kutaner Hypersensibilitäten (Arzneidiosynkrasien) zu studieren resp. zu ermitteln (Doerr). Weiters muß betont werden, daß die Abschwächung der Kutanreaktionen gerade nur solange währt als der Ausschlag und daß sich dann die Hyperergie wieder rasch einstellt. Es hat somit den Anschein, als ob die Masernerkrankung der Haut ihre Beanspruchbarkeit durch Antigenantikörperreaktionen vermindert, was in geändertem Sinne der Giftresistenz Bessaus nahekommt. An einen temporären Schwund der zellständigen Antikörper wird man kaum denken und für eine Behinderung der Reaktion zwischen vorhandenem Antikörper und zugeführtem Antigen existieren keine positiven Anhaltspunkte.

f) Unspezifische Beeinflussung der anaphylaktischen Reaktionen.

Unspezifische Antagonisten des anaphylaktischen Schocks gibt es in großer Zahl. Ihre Wirkung ist meist nicht sehr groß, kann durch eine entsprechende Erhöhung der reinjizierten Antigenmenge ausgeglichen werden und besitzt nur

transitorischen Charakter. Viele von den hierher gehörigen Stoffen müssen intravenös injiziert werden, um die anaphylaktischen Symptome abzuschwächen. Der Mechanismus ihrer „antianaphylaktischen“ Effekte ist nur zum Teile bekannt, wie beim Atropin und Suprarenin; vielfach wissen wir darüber so gut wie nichts oder doch wenig, was über den Rahmen der Spekulation und der von vielen Autoren gebrauchten oder richtiger mißbrauchten kolloidchemischen Phraseologie hinausgeht. Es sind gerade auf diesem Gebiete recht viele unkritische Leistungen resp. Publikationen zu verzeichnen. Ob man sich aber auf den Standpunkt Cocos stellen darf, erscheint mir zweifelhaft: „The mechanism of non-specific antianaphylaxis not understood. It has been a pitfall in the way of some investigators of anaphylaxis but it possesses, at present, no other importance.“ Da man nie imstande sein wird, die Wichtigkeit physikalischer Faktoren bei der Antigenantikörperreaktion, welche der Anaphylaxie zugrunde liegt, in Abrede zu stellen, so kann das Studium der nichtspezifischen Behinderung des anaphylaktischen Schocks nicht als nutzlos gelten, wenn es auch bisher wenig geleistet hat. Es ist sehr gut möglich, daß die weitere Verfolgung dieser Richtung unerhoffte Aufschlüsse bieten und einmal die bis jetzt einander widerstrebenden Anaphylaxiehypothesen zu einer unser Kausalitätsbedürfnis für ange Zeit sättigenden, allgemein anerkannten Theorie vereinigen wird.

Nach Kopaczewski kommt der anaphylaktische Schock durch eine feine Eiweißflockung zustande, welche die Kapillaren des kleinen Kreislaufs verstopft. Aus dieser Ansicht, deren Richtigkeit an anderer Stelle erörtert wird, ergeben sich nach Kopaczewskis Überzeugung automatisch drei Gruppen von Faktoren, welche den anaphylaktischen Schock bremsen oder verhüten können, und zwar: 1. solche Stoffe, welche die Oberflächenspannung vermindern wie Seifen (ölsaures Natrium), die meisten Narkotika, Saponin, gallensaure Salze; 2. Stoffe, welche die Viskosität des Blutplasmas der anaphylaktischen Tiere erhöhen (Karbonate und Bikarbonate der Alkalien, Saccharose, Glycerin, Gummi arabicum) und 3. gefäßerweiternde Mittel (Kalziumlaktat, Atropin, Amylnitrit), weil sie die Bahn für die Zirkulation zum Teil wieder frei machen. Natürlich kann derselbe Stoff auch zwei oder alle drei Eigenschaften in sich vereinen, wodurch unter Umständen eine Verstärkung des „antianaphylaktischen“ Effekts zustande kommt. Kopaczewski hat alle in Betracht kommenden Substanzen tabellarisch zusammengestellt, um die tatsächliche Unterlage seiner Auffassung besonders suggestiv darzustellen.

Die antagonistische Wirkung der Narkotika wurde von Kopaczewski, A. H. Roffo und H. C. Roffo sowie von Thomsen bestätigt. Thomsen untersuchte quantitativ und fand, daß die letale Reinjektionsdosis Antigen durch die Narkose bei sehr stark sensibilisierten Meerschweinchen nur unbedeutend (von 0,03 auf 0,035) erhöht wird, daß dagegen bei weniger hypersensiblen Tieren der Einfluß des Narkotikums gut ausgeprägt erscheint: während die nichtnarkotisierten Exemplare auf 0,35—0,4 ccm Pferdeserum intravenös im akuten Schock verendeten, vertrugen gleichartig vorbehandelte Tiere derselben Reihe in der Äthernarkose das 5—6fache Multiplum ohne besonders gefahrdrohende Symptome. Kopaczewski und seine Mitarbeiter versuchten zu beweisen, daß die Wirkung der Narkose nicht durch die verminderte Empfindlichkeit des Zentralnervensystems (Roux, Besredka, Richet) zu erklären sei, sondern eben nur durch die Veränderung der physikalischen Konstanten des Blutplasmas.

Sie konstatieren, daß lokale Anästhetika wie Kakain und Stovain den Schock ebenso unterdrücken können wie die Allgemeinnarkose mit Äther, Chloroform oder Urethan; injiziert man Anästhetika in geeigneter Dosis intravenös, so bleibt die Allgemeinnarkose aus, die Meerschweinchen zeigen nur einen ganz vorübergehenden Schwindel und Muskelerschlaffung, keine Herabsetzung der Sensibilität und der Reflexe, sind aber nichtsdestoweniger gegen den Schock refraktär oder reagieren, besser gesagt, auf die Injektion der letalen Antigenmenge nicht oder schwächer als Kontrollen. Daß die wahre Ursache dieser Resistenz in der verminderten Oberflächenspannung des Blutplasmas zu suchen ist, wird durch diese Experimente zwar nicht bewiesen; es könnte sich ebensogut um eine hämatogen vermittelte Narkose der Schockgewebe (des Endothels, der glatten Muskulatur) handeln. Jedenfalls scheinen die Angaben von Kopaczewski wegen des Interesses, das sie in mehrfacher Hinsicht erwecken, einer Nachprüfung und Erweiterung wert zu sein.

Über den Antagonismus der NaCl-Hypertonie, der von Friedberger und Hartoch zuerst beschrieben wurde, haben Lurà und Pestalozza sowie Richet, Brodin und St. Girons gearbeitet. Richet fand, daß gegen Pferdeserum anaphylaktische Hunde auf die intravenöse Injektion von Pferdezitratplasma mit schwerstem Schock reagieren, daß aber diese Erscheinungen fast auf Null reduziert werden, wenn man das Pferdeplasma 10fach mit 0,85% NaCl-Lösung verdünnt. Da bei der Verdünnung durch destilliertes Wasser oder durch 4,5% Zuckerlösung keine Abschwächung des Schocks eintritt, wird das NaCl als Träger der antianaphylaktischen Wirkung erklärt, um so mehr als man das gleiche erzielen konnte, wenn man die nötige Menge NaCl (0,4 g pro Kilogramm Körpergewicht) in einem geringeren Volum gleichzeitig mit dem Antigen einverleibt. Das NaCl kann auch prophylaktisch gegeben werden, aber höchstens eine Stunde vor dem Antigen und mindestens in Mengen von 0,8 g pro Kilogramm Körpergewicht. Die Autoren meinen, daß die Körperzellen aus den sie umspülenden Gewebssäften vorwiegend jene Substanzen aufnehmen, welche im Überschuß vorhanden sind und an welche sie sich unter normalen Bedingungen gewöhnt haben. Haben die Zellen Gelegenheit, sich mit NaCl stark zu imprägnieren, so verschmähen sie andere Stoffe wie z. B. Gifte; man verändert somit durch die gesteigerte NaCl-Zufuhr die Ernährungsverhältnisse (Metatrophie). Analoge Phänomene sind nach der Ansicht von Richet die Steigerung der Wirkung von Kaliumbromid auf das Nervensystem von Epileptikern durch kochsalzfreie Diät, Verminderung der Aufnahmefähigkeit von Krampfgiften durch Sättigung der Nervenzellen mit Narkoticis, der Antagonismus von Chinin und Adrenalin u. a. m. Diese Konkurrenz der der Zelle angebotenen Stoffe erinnert an die Konkurrenz der Antigene (Benjamin und Witzinger) und an die Antisensibilisierung von Weil; aber diese Beziehungen sind vorderhand wohl noch sehr verschwommen.

Merkwürdig, nicht ausreichend bestätigt und wohl auch nicht genügend aufgeklärt sind die Angaben über die antianaphylaktischen Effekte bestimmter Mineralwässer (Billard und seine Mitarbeiter, Chassevant und Galup, Mougeot, Gobert, Arloing und Vauthey, Kopaczewski und A. H. Roffo, Galup, Ferreyrollers). Besredka hat zwar die Möglichkeit einer Unterdrückung des Schocks durch Zufuhr von Mineralwässern a priori in Abrede gestellt, aber es ist doch schwer anzunehmen, daß den vielen positiven Resultaten

nur grobe Täuschungen und Versuchsfehler zugrunde liegen. Die negativen Ergebnisse sollen dadurch verschuldet sein, daß sich nicht alle Wässer in gleicher Weise eignen, daß transportierte Wasserproben keine Wirkung ausüben und daß man bestimmte zeitliche und quantitative Bedingungen erfüllen muß. Nach Galup bleibt z. B. der Schock aus, wenn man den mit Eiereiweiß oder Pferdeserum sensibilisierten Meerschweinchen täglich subkutan oder intraperitoneal 0,5—2 ccm Mineralwasser einspritzt und zwischen die letzte Mineralwassereinspritzung und die Reinjektion des Antigens kein allzulanges Intervall (30—72 Stunden) einschiebt. Kopačewski gibt an, daß auch der Transport die Mineralwässer nicht ihrer schützenden Wirkungen beraubt, wenn man nur das Entweichen der CO_2 und das Ausfallen der gelösten Bikarbonate verhindert. Der Verdampfungsrückstand der Wässer mit Hilfe von CO_2 gelöst, schützt gleichfalls. Kopačewski, Arloing und Vauthey wollen sich dann schließlich direkt überzeugt haben, daß Natriumkarbonat und Natriumbikarbonat den Schock paralisieren und die eigentlichen Träger der Mineralwasserantianaphylaxie darstellen, indem sie wie alle Alkalien die Viskosität des Blutplasmas steigern.

Ebensowenig kann man derzeit definitiv zu der „passiven Antianaphylaxie“ Stellung nehmen, welche de Waele beschrieben hat. Er erzeugte bei Hunden einen Peptonchock, entnahm das Blut, gewann aus demselben das ungerinnbare Plasma und befreite letzteres durch Verdünnen mit Wasser vom Fibrinogen, das sich bei der Dilution als Gel abscheidet; die überstehende Flüssigkeit (Seroplasma genannt) schützte nicht nur Hunde sondern auch Meerschweinchen gegen Pepton, wenn man sie prophylaktisch einspritzte. Intravenös injiziert schützte sie bereits nach 15 Minuten gegen das 3fache ihres Gewichtes an Trockengewicht Pepton, subkutan erst nach 5—24 Stunden und nur gegen die doppelte Peptonmenge. Ganz analog konnte nun de Waele durch Reinjektion sensibilisierter Hunde mit den betreffenden Antigenen (Pferdeserum, Eiereiweiß) Schock erzeugen und aus dem Schockblut Antialbumin-, Antipferdeserum-Seroplasmen darstellen, welche spezifisch vorbehandelte Meerschweinchen gegen die intravenöse Zufuhr von Antigen resistent machten. Betrug z. B. die letale Dosis Eiereiweiß 0,01 ccm, so konnte man 0,05 ccm ohne Störung intravenös injizieren, wenn man vorher Antialbuminseroplasma vom Hunde in der Menge von 0,4 ccm zusetzte. 1 ccm Seroplasma, intraperitoneal gegeben, paralyisierte die Wirkung einer 24 Stunden später ausgeführten intravenösen Reinjektion von 0,25 ccm Eiereiweiß und ebenso gestalteten sich die dosologischen Verhältnisse bei subkutaner Seroplasmaprophylaxe. Die Seroplasmen erwiesen sich dabei als streng spezifisch. Sollten nicht einfache Neutralisationen schockauslösender Antigene durch ihre Antikörper vorliegen? Es spricht freilich manches Detail der Angaben dagegen und die „passive Peptonimmunität“ kann unter diesem Gesichtswinkel überhaupt nicht betrachtet werden. Vielleicht waren es aber heterogene Prozesse, die de Waele hier unter einem Stichwort vereint. An Antikörper in den Seroplasmen muß man schon deshalb denken, weil sie bei Meerschweinchen auch einen spezifischen Schutz gegen Cholera- oder Paratyphusinfektionen hervorriefen. Bis zur Klärung darf man den Terminus „passive Antianaphylaxie“, weil mit allen Vorstellungen im Widerspruch, wohl ablehnen.

IX. Theorien der Anaphylaxie.

Durch die Aussage, daß die Anaphylaxie auf dem Ablaufe einer Antigenantikörperreaktion an oder in bestimmten Zellen beruht, ist natürlich noch keine Erklärung gegeben, warum die Zellen durch derartige Vorgänge gereizt oder geschädigt werden. Es ist aber doch nicht zu verkennen, daß das Problem der „anaphylaktischen Noxe“ durch die zelluläre Theorie eine veränderte Gestalt annimmt. Würde das Aufeinanderwirken von Antigen und Antikörper in der Blutbahn die zureichende Bedingung des anaphylaktischen Schocks

bilden, so wäre die Annahme eines „anaphylaktischen Giftes“, welches aus der Reaktion hervorgeht und die Übertragung des humoralen Vorganges auf die Schockgewebe besorgt, sehr plausibel und *ceteris paribus* wahrscheinlicher als der Gedanke an einen rein physikalischen Prozeß z. B. an eine Eiweißflockung. Übrigens würde die Konzeption eines primär physikalischen, aber humoralen Geschehens doch nur eine Art Umweg bedeuten und schließlich wieder dazu führen, ein „Giftigwerden“ des Blutplasmas (durch Adsorption hemmender Stoffe, durch die Aktivierung von Gerinnungsfermenten, durch Störung des Kolloidgleichgewichtes) von der physikalischen Blutveränderung abhängig zu machen und sich damit erneut der Vorstellung einer akuten Intoxikation zu nähern. Die Verlegung der Antigenantikörperreaktion in das Innere oder an die Oberfläche der Schockzellen macht das „anaphylaktische Gift“ überflüssig; die gelöste toxische Substanz als vermittelndes Agens erscheint entbehrlich, es ist nicht mehr notwendig, dem durch die Antigenantikörperreaktion gesetzten Reiz chemische Natur zuzuschreiben. Die glatte Muskelfaser kann ja nicht nur durch Gifte, sondern auch thermisch, mechanisch, elektrisch, aktinisch gereizt und zur Kontraktion gebracht werden. So ist es denn sehr wohl möglich, daß die Präzipitation, die wir *in vitro* beobachten, wenn Antigen und Antikörper gemengt werden, ein relativ harmloses Ereignis darstellt, wenn sie sich in der die Zelle umspülenden Flüssigkeit vollzieht, daß sie dagegen die Zelle reizt oder schädigt, wenn sie im Zytoplasma oder an der Zellmembran zustande kommt und zwar auch dann, wenn bei der Präzipitation kein Gift entsteht.

Wir können aber noch weiter gehen und sagen, daß die Existenz eines anaphylaktischen Giftes nicht nur kein theoretisches Postulat darstellt, sondern daß sie — nach dem derzeitigen experimentellen Tatbestand zu urteilen — **direkt unwahrscheinlich** ist. Dale meinte, es könnte sich das Gift ja auch in oder an den Zellen bilden und müßte dann besonders intensiv d. h. in sehr geringen Mengen wirken. So liegen die Dinge aber *de facto* gar nicht. Wo immer man das „Gift“ entstehen läßt, es könnte nur aus der Reaktion zwischen Antikörper und Antigen eventuell unter Beteiligung von Komplement hervorgehen; aus diesen Komponenten entsteht aber eben **kein** Gift, das beweist klar der Umstand, daß die Latenzperiode der passiven Anaphylaxie durch Änderung der quantitativen Reaktionsbedingungen nicht beseitigt werden kann. Wie das zu verstehen, zeigt folgende Überlegung. Der zelluläre Sitz des Antikörpers kann für irgendeine beliebige Gifthypothese nur insofern eine Bedeutung haben, als schon die Produktion geringer Giftquanten in unmittelbarer Nachbarschaft der empfindlichen Gewebe genügen würde, um einen starken Effekt hervorzurufen; die gleiche Giftmenge, in der Zirkulation entstanden, könnte infolge der Verdünnung durch das strömende Blut wirkungslos bleiben. Die Zellständigkeit der Antigenantikörperreaktion würde also, wie das auch Dale andeutet, nur die Konzentration erhöhen, in welcher das Gift mit den Schockapparaten in Kontakt gerät. Wäre dem so, dann müßte man die Differenz ausgleichen können, wenn man Antigen und Antikörper zwar in der Zirkulation abreagieren läßt, aber in sehr großen Dosen, so daß auch entsprechend höhere Giftmengen geliefert werden; es müßte die Latenzperiode der passiven Anaphylaxie verschwinden, wenn man nur ausreichende Multipla von Antiserum und Antigen in die Venen eines Tieres einführt. Es hat nun keine Schwierigkeit, einen passiv anaphylaktischen

Versuch ohne Latenzzeit mit dem 100fachen Multiplum derjenigen Dosen Antiserum und Antigen anzustellen, welche bei Einhaltung des gewöhnlichen Intervalles für den akuten Schocktod vollständig genügen; trotzdem zeigen solche Meerschweinchen gar keine Erscheinungen. Für die zelluläre Theorie ist also das „anaphylaktische Gift“ entbehrlich und mit gewissen Tatsachen schwer vereinbar; die Gifthythesen wissen wieder nicht recht, was sie mit der Zellständigkeit der anaphylaktischen Antigenantikörperreaktion anfangen sollen. Die verschiedenen, in neuerer Zeit auftauchenden Bestrebungen, die auf humoralem Boden entstandenen Ansichten über das einheitliche „anaphylaktische Gift“ mit der Theorie vom zellulären Sitz der anaphylaktischen Prozesse zu verschweißen, kann ich, solange nicht bestimmte Beweise existieren, nicht für wertvoll halten. Bei anderen zellständigen und die Zellen schädigenden Antigenantikörperreaktionen nehmen wir ja auch nicht an, daß die Zellschädigung durch ein Gift hervorgerufen wird. Wenn der sensibilisierte Erythrozyt beim Kontakt mit komplementhaltigem Serum sein Hämoglobin austreten läßt, behaupten wir nicht, daß aus Ambozeptor, Erythrozytenstroma und Komplement ein neuer Giftstoff hervorgegangen sei, der dann sekundär die Hämolyse bewirkt; wir bemühen uns auch nicht, solche hämolytische Gifte im Reaktionsmedium nachzuweisen, sondern denken in erster Instanz an physikalische Veränderungen, welche am Blutkörperchen oder an der Membran desselben ablaufen und den sinnfälligen Effekt der Trennung von Stroma und Hämoglobin verursachen resp. ermöglichen. Die Immunnämolyse repräsentiert aber das *vitro*-Modell für die Wirkungen der zytotoxischen Sera auf den Gesamtorganismus, wie sie uns am reinsten in den von Forssmann, Doerr und R. Pick u. a. beschriebenen und von Forssmann experimentell analysierten Effekten der Pferdenierenantisera auf das Meerschweinchen entgegnetreten. Und diese Effekte zeigen wieder symptomatologisch und ihrem Mechanismus nach (zellständige Antigenantikörperreaktionen) die engsten Beziehungen zu den klassischen Versuchsanordnungen der Anaphylaxie, wenn es auch nicht ganz richtig ist, sie ohne weiters als „umgekehrte Anaphylaxie“ zu bezeichnen (s. Seite 534). Gerade diese hier vorgeführte Kette: Immunnämolyse, Wirkung der Antisera auf den Gesamtorganismus, dessen Körperzellen das zugehörige Antigen enthalten, und typische Anaphylaxie machen es klar, daß das unentwegte Suchen nach dem „anaphylaktischen Gift“ ein falscher Weg sein kann; dessen sollte man bis auf weiteres stets eingedenk bleiben.

Bringt man die Anaphylaktogene und die korrespondierenden Immunsera *in vitro* zusammen, so tritt eine Eiweißflockung ein. Über das Wesen dieses Prozesses hat P. Hirsch in Anlehnung an Calcar eine Theorie formuliert, die er jedoch selbst nur als Arbeitshypothese bezeichnet. Er glaubt, daß im Immunsrum Fermente (Abwehrfermente) vorhanden sind, welche die Eiweißkörper (die Albumine) des Antigens abbauen. Die infolge der Proteolyse gebildeten Aminosäuren vermehren die Wasserstoffionenkonzentration des Reaktionsgemisches, worauf die gegen solche Ansäuerungen sehr empfindlichen Globuline ausflocken. „Der Kern des ganzen Vorganges ist also die chemische, fermentative Spaltung von artfremden Proteinen, während die spezifische Ausflockung geradezu als Folge, als „Nebenwirkung“ erscheint.“ Die experimentelle Stütze dieser Auffassung bildete die Analyse des Präzipitationsvorganges mit dem Loe weschen Flüssigkeitsinterferometer. Das Ausfallen des Präzipitates muß eine Refraktions-

verminderung im flüssig bleibenden Anteil des Reaktionsgemisches zur Folge haben, der Eiweißabbau nach der Ansicht von P. Hirsch eine Refraktionsvermehrung. Beide Prozesse können sich in verschiedener Weise kombinieren und am optischen Endeffekt beteiligen, so daß sich sehr komplizierte Verhältnisse ergeben. Eine eindeutige Aussage würde natürlich der Fall erlauben, daß ein Teil der ursprünglich gelösten Stoffe unlöslich wird und als Niederschlag ausfällt, daß sich aber der Interferometerwert der überstehenden Flüssigkeit trotzdem nicht vermindert, sondern entweder gleich bleibt oder sogar noch steigt. Dann müßte offenbar das durch die Flockung bedingte optische Defizit (Substanzverlust) durch einen chemischen Abbau, der optisch wirksamere Produkte liefert, kompensiert oder überkompensiert worden sein. Einen solchen Fall will nun Hirsch de facto beobachtet haben. Bei der Einwirkung von Typhusimmunserum auf Fickersches Typhusdiagnostikum entsteht ein Präzipitat. Vermengt man beide Komponenten zu gleichen Volumsteilen, so sollte der J.-W. des Gemisches das arithmetische Mittel der J.-W. beider Komponenten betragen; da aber ein Niederschlag gebildet wird, müßte der wahre J.-W. der überstehenden Flüssigkeit hinter dem errechneten zurückbleiben. Das traf jedoch nicht zu; Hirsch erhielt vielmehr einen J.-W., der absolut größer war als der Wert, der bei reaktionsloser Vermengung von Typhusimmunserum und Fickerschem Diagnostikum resultieren würde. Je verdünnter das Serum war, desto stärker nahm der Refraktionswert des Gemisches zu. Hirsch denkt nun in der Tat hier an eine Eiweißspaltung, deren optische Wirkung den Ausflockungsprozeß in der geschilderten Weise überwog. Dagegen ist einzuwenden, daß das Fickersche Typhusdiagnostikum mehrere sehr stark wirkende und mit Eiweiß reagierende Substanzen (speziell Karbolsäure ¹⁾) enthält, daß das Präparat keine Lösung von spezifischem Typhusbazilleneiweiß, sondern eine trübe Suspension von korpuskulären Elementen, nämlich von abgetöteten Bazillen darstellt, und daß die Ausflockung durch Antiserum keine Präzipitation, sondern eine Agglutination ist, eine Tatsache, die schon aus den quantitativen Bedingungen der Reaktion klar hervorgeht. Wenn ferner das Antiserum ein Ferment, das Fickersche Diagnostikum die Lösung einer fermentesiblen Substanz war, so ist es nicht verständlich, warum die Intensität der enzymatischen Spaltung mit dem Zunehmen der Fermentmenge gesetzmäßig abnimmt. Diese ganze Beobachtung, die an sich sehr interessant ist, kann nicht als Beweis dafür gelten, daß das „Präzipitin als ein Abwehrferment im Sinne von E. Abderhalden“ angesehen werden darf; sie hat vermutlich weder mit der Präzipitation noch mit dem Eiweißabbau etwas zu schaffen, sondern mit den optischen Wirkungen der Ausfällung von durchsichtigen Partikeln aus Flüssigkeiten oder mit chemischen Reaktionen der im Reaktionsgemisch vorhandenen Stoffe (Karbolsäure, Alkalien usw.).

P. Hirsch hat aber auch Präzipitationen zwischen Rizin, Menschenserum oder Pferdeserum und den korrespondierenden Immunsera interferometrisch analysiert. Er konnte sich dabei von der auf anderen Wegen bereits absolut sichergestellten Tatsache erneut überzeugen, daß das Präzipitat nicht ausschließlich vom Antigen gebildet wird, sondern zum größten Teile aus dem Immun-

¹⁾ Nach Yamakawa und Okubo sind Körper der Phenolgruppe imstande, die normalerweise gehemmte Autolyse der Sera zu aktivieren.

serum stammt, daß also die Auffassung vom Immunsrum als präzipitierender und vom Antigen als präzipitabler Substanz mit Recht von der Immunitätsforschung verworfen wurde. Nichtsdestoweniger beharrt Hirsch darauf, dem Präzipitin einen aktiven, dem Antigen einen passiven Charakter zu vindizieren allerdings in einem anderen Sinne als die alte Terminologie der Immunitätslehre.

Bei den echten Immunpräzipitationen zeigte die nach eingetretener Flockung über dem Sediment stehende Flüssigkeit meist die erwartungsgemäße Verminderung der Refraktion, d. h. ihr I-W war in der Regel kleiner als jener Wert, den die reaktionslose Vermengung der Antigenlösung mit dem Immunsrum ergeben haben würde; die Richtung der optischen Änderung entsprach mit anderen Worten fast ausnahmslos der durch die Ausflockung von Eiweiß verursachten Substanzverarmung des Reaktionsgemisches. Damit erscheint aber eine gleichzeitige Erhöhung der Refraktion durch Eiweißabbau nicht ausgeschlossen; sie könnte vorhanden, aber dem Grade nach so gering sein, daß sie von dem optischen Effekt der rein physikalischen Flockung überdeckt wird. Um diese beiden Vorgänge, die physikalische Flockung und die chemische Desintegration der Eiweißstoffe, getrennt zu studieren, gingen Hirsch und Langenstraß so vor, daß sie die Präzipitate in schwacher Natronlauge von bekanntem optischem Werte auflösten und die dadurch hervorgerufene Erhöhung des I-W der Natronlauge bestimmten; die Erhöhung, in Trommelteilen des Interferometers ausgedrückt, gab den optischen Wert an, den das Präzipitat bei seiner Verteilung auf das ursprüngliche Reaktionsvolum des Antigenantikörpergemisches besessen hatte. Ist dieser Präzipitwert gleich der Differenz zwischen dem errechneten Wert des Reaktionsgemisches und dem abgelesenen Wert der überstehenden Flüssigkeit, dann liefert die interferometrische Analyse keinen Anhaltspunkt für den Ablauf chemischer Prozesse (Proteolysen oder dgl.); ist dagegen der Präzipitwert größer, dann könnte man auf die partielle Kompensation der physikalischen Flockung durch den optischen Antagonismus eines chemischen Vorganges, z. B. einer Eiweißspaltung, schließen. Nachstehende Beispiele illustrieren in groben Umrissen beide Möglichkeiten.

Interferometerwerte:	Flockung I ohne Eiweißabbau	Flockung II mit Eiweißabbau
1. Antigenlösung	1000	1000
2. Immunsrumverdünnung	2000	2000
3. Berechneter Wert eines weder physikalisch noch chemisch veränderten Gemenges gleicher Teile von 1. und 2.	1500	1500
4. Abgelesener Wert der nach der Ausflockung überstehenden Flüssigkeit	1000	1200
5. Differenz zwischen 3. und 4.	500	300
6. Verdünnte Natronlauge	1060	1060
7. Präzipitat in Natronlauge (Volum des Gemisches von Antigen und Antikörper) gelöst	1560	1560
8. Differenz zwischen 6. und 7. oder optischer Wert des Präzipitates	500	500
9. Differenz zwischen 8 und 5.	—	+ 200.

Ich möchte auf die Ergebnisse, welche Hirsch und Langenstraß mit dieser Methode erzielten, nicht näher eingehen und nur bemerken, daß dieselben sehr

inkonstant waren; Hirsch selbst schreibt darüber: „Unsere Versuche haben keinen restlosen Beweis unserer Arbeitshypothese erbracht.“ Für die vorliegende Betrachtung ist es aber wichtig, daß die genannten Autoren die Gemische von Antigen und Antikörper nicht sofort nach eingetretener Präzipitation untersuchten, sondern daß sie dieselben durch längere Zeit im Thermostaten digerierten. Nehmen wir an, man würde bei dieser Technik tatsächlich und ausnahmslos eine Refraktionsvermehrung konstatieren, so hätte man kein Recht, dieselbe resp. den ihr zugrundeliegenden Abbau von Eiweiß als Ursache der Flockung zu betrachten; es könnte sich sehr wohl um einen Prozeß handeln, der erst nach erfolgter Präzipitation einsetzt, von derselben nicht abhängt und an ganz andere Bedingungen der Temperatur, der Zeit usw. gebunden ist. Bei Auswahl entsprechender Antigene und zugehöriger Präzipitine kann man Flockungen erzielen, welche fast im Momente des Vermengens beider Reaktionskomponenten auftreten; in diesem Zeitpunkt des ersten Auftretens muß die Analyse einsetzen, wenn man den (wenigstens zeitlichen) Zusammenhang zwischen dem physikalischen Vorgang und einem eventuellen Eiweißabbau und den Konnex beider Phänomene mit der Anaphylaxie eruieren will.

Doerr sowie Doerr und Berger haben dem Zeitfaktor Rechnung getragen. Doerr konstatierte zunächst, alte Angaben von Mines bestätigend, daß die Salze der seltenen Erden (Th, Ce, Di usw.), Eiweißlösungen ausflocken. Er fand aber außerdem, daß sich die Fällungen im Überschusse einer der beiden Reaktionskomponenten lösen und daß konzentriertere Lösungen von Thorsulfat, Thornitrat usw. auch die bei Immunpräzipitationen resultierenden Niederschläge wieder bis zum klaren Hydrosol dispergieren. Doerr analysierte nun zunächst den Flockungsvorgang zwischen Eiweiß und den Salzen der seltenen Erden interferometrisch; es zeigte sich, daß der Verlust an Refraktionsvermögen, den die Gemische infolge der Flockung erlitten, bis auf verschwindende, innerhalb der Fehlergrenzen liegende Differenzen quantitativ im Präzipitat (durch Auflösen desselben) nachzuweisen war; bei diesem „kolloidchemischen Modell“ der Immunpräzipitation schien daher, soweit die interferometrische Methode Aufschluß gibt, nur ein physikalisches Geschehen vorzuliegen, chemische Umsetzungen im Sinne von Synthesen oder Abbauprozessen kamen optisch nicht zum Ausdruck. Das war von vornherein zu erwarten. Verfolgt man aber Immunpräzipitationen interferometrisch, so weichen die Ergebnisse nicht wesentlich von dem Verhalten des Kolloidmodells ab; sehr oft erzielt man völlige Übereinstimmung¹⁾, namentlich auch in dem Sinne, daß der Verlust des Reaktions-

¹⁾ Beim Wiederauflösen der Präzipitate durch $\frac{n}{100}$ NaOH oder durch relativ konzentrierte

und meist auch stark dissoziierte Salze der seltenen Erden können Salzbildungen eintreten, die ihrerseits den I-W. beeinflussen. Doerr und Berger suchten daher diese Prozedur ganz zu umgehen, indem sie Präzipitinogene und Präzipitine in solchen Mengenverhältnissen miteinander vermischten, daß keine Präzipitation eintrat (z. B. bei Antigenüberschuß) oder indem sie Reaktionsgemische herstellten, in denen die Flockung nicht plötzlich, sondern nach einiger Zeit erfolgte, so daß man das noch klare Gemenge bequem interferometrieren konnte; in letzterem Falle trat dann die Trübung (Präzipitation) in der Interferometerkammer ein, verhinderte aber — wenigstens in den Anfangsstadien, auf die es allein ankommt — nicht die Ablesung des I-W. Es ergab sich, daß die errechneten mit den abgelesenen Werten der Gemische völlig übereinstimmten und daß sich der I-W. auch mit dem Eintritte der Flockung nicht änderte. Diese Resultate dürfen als einwandfrei angesehen werden und widerlegen die Auffassung von P. Hirsch.

gemisches an optisch wirksamer Substanz im aufgelösten Präzipitat quantitativ wieder erscheint. Mit Hilfe des Interferometers ist man somit nicht imstande, die Notwendigkeit eines primären Eiweißabbaues für das Zustandekommen der Immunpräzipitation zu beweisen; vielmehr spricht vieles dafür, daß auch an diesem Phänomen zumindest in der ersten, für die Anaphylaxie allein in Betracht kommenden Phase nur physikalische Prozesse von hoher Reversibilität wie Adsorptionen und Flockungen ohne chemische Veränderungen der Reaktionskomponenten beteiligt sind.

Hirsch dachte, daß die präzipitierenden Sera als solche (im gealterten, komplementfreien Zustande) mit Fermentwirkung ausgestattet sein könnten. Er wich in dieser Beziehung von der älteren Vorstellung ab, die dem Antikörper nur eine vermittelnde Rolle zuschrieb und das Komplement als Enzym hinstellte, welches Eiweißantigene aufzuspalten vermag, sobald letztere durch den (normalen oder immunisatorisch entstandenen) Antikörper seinem Einflusse zugänglich gemacht werden. Speziell war es Friedberger, der diese Auffassung vertrat und durch verschiedene, bereits bekannte und kritisierte Argumente zu stützen versuchte; Pfeiffers Versuche auf diesem Gebiete wurden gleichfalls in meinen früheren Übersichtsartikeln gewürdigt. Lampl und Landsteiner stellten jedoch Präzipitate aus Pferdeserum und einem zugehörigen Präzipitin vom Kaninchen her und behandelten gleiche Mengen der gewaschenen Niederschläge a) mit aktivem Mereschweinchenserum (Komplement), b) mit inaktivem Meerschweinchenserum, c) mit NaCl-Lösung; eine vierte Portion wurde direkt getrocknet und gewogen. Die ersterwähnten drei Anteile wurden nach 1—4stündiger Digestion bei 37° C abzentrifugiert, gewaschen, getrocknet und gleichfalls dem Gewichte nach bestimmt. Es konnte kein Anhaltspunkt für eine verdauende Wirkung des Komplementes gewonnen werden. Auch Jobling und Peterson vermochten sich nicht zu überzeugen, daß „Komplement“ als Protease wirkt.

Legt man sich die Frage vor, warum nach den Arbeiten von Schultz, Dale, Weil, Coca, Fenyvessy und Freund über den zellulären Sitz der anaphylaktischen Antigenantikörperreaktion die Lehre vom „anaphylaktischen Gift“ und von seiner Entstehung durch Eiweißabbau nicht verlassen wurde, und warum auch die objektiven und über das gesamte Gebiet orientierten Autoren an der Möglichkeit festhalten, daß ein sehr toxisches Eiweißspaltprodukt die beobachteten Symptome hervorrufen könnte, so stößt man auf Gründe psychologischer und sachlicher Natur. Den psychologischen begegnet man auch anderwärts. Wenn eine Theorie eine große Reihe von Erscheinungen befriedigend aufklärt, wenn sie für den Augenblick Aufschlüsse über bisher nicht gelöste Probleme bietet, wenn sie sich bei weiterem Verfolgen ihrer Konsequenzen als heuristisches Prinzip in weitem Umfange bewährt, so wird sie erfahrungsgemäß auch dann nicht aufgegeben, wenn das Experiment neue, mit ihr nicht oder nur schwer vereinbare Tatsachen zutage fördert. Man hofft dann, der Widerspruch würde sich lösen und fahndet nach einem Kompromiß. So lagen eben die Dinge, als die humorale Theorie von der zellulären gestürzt wurde. „This „anaphylatoxin“ hypothesis fitted most of the known facts so well, and was so perfectly logical, that it seemed almost inevitable.“ (H. G. Wells.)

Die sachlichen Motive lassen sich in drei Gruppen einrangieren:

1. Im Blutserum von Tieren, die mit Eiweißantigenen parenteral vorbehandelt wurden, lassen sich proteolytische Fermente nachweisen;

2. Bei der Aufspaltung von Eiweißantigenen entstehen de facto auch giftige Stoffe; ihre Toxizität ist bisweilen bedeutend, ihre Wirkung anaphylaktoid (sogenannte Schockgifte).

3. Man kann in vitro aus den am anaphylaktischen Schock beteiligten Komponenten Stoffe darstellen, deren Wirkungen symptomatologisch den anaphylaktischen gleichen.

a) Beziehungen der Serumproteasen zum anaphylaktischen Schock.

Der Nachweis von proteolytischen Fermenten im Serum erfolgt bekanntlich:

a) Indem man das Serum mit dem „abbaufähigen“ Substrat digeriert und zwar in besonderen Dialysierhülsen. Es treten dialysable Stoffe auf, die im Dialysat durch die Biuretreaktion, die Ninhydrinprobe oder durch die Mikro-N-Bestimmung festgestellt werden. Das Dialysierverfahren in Kombination mit der Ninhydrinprobe repräsentiert die unter dem Namen der Abderhaldenschen Reaktion gangbare Technik.

b) Durch Enteiweißung der Reaktionsgemische von Serum und „fermentes-ziblen“ Substrat und Mikro-N-Bestimmung der enteiweißten Gemische.

c) Optisch durch Messung der Drehungsänderung des Serums im Polarisationsapparat.

d) Optisch, indem man von der Erwägung ausgeht, daß der Übergang löslicher Abbauprodukte aus dem „abbaufähigen“ Substrat in das Serum die Konzentration des letzteren und infolgedessen auch seine Refraktion erhöhen muß. Die Zunahme der Refraktion läßt sich dann dem Grade nach entweder mit dem Refraktometer von Pulfrich oder dem Interferometer von Löwe bestimmen.

Die überwiegende Mehrzahl der zahllosen Nachprüfungen der Abderhaldenschen Lehre von den Abwehrfermenten wurde mit der Dialysiermethode ausgeführt. Über die Zuverlässigkeit dieses Verfahrens gehen die Ansichten weit auseinander; mehrere sehr exakte Arbeiten kommen zu einer ziemlich schroffen Ablehnung der Methodik (Lange, Oppler, Rivas und Buckley) und damit auch teilweise zur Verwerfung der aus den experimentellen Ergebnissen abgeleiteten Schlüsse. Oppler meint, daß man die gesamte sichergestellte Ausbeute der so außerordentlich umfangreichen Untersuchungen in den Satz zusammenfassen könne: „Wenn man Serum auf gekochte Organe einwirken läßt, so geht in das Dialysat eine N-haltige Substanz über, die mit Ninhydrin eine gefärbte Verbindung bildet.“ Alles, was darüber hinausgeht, hält Oppler für unerwiesen. Auch gegen die Messung der Drehungsänderung sind Einwände technischer und prinzipieller Natur vorgebracht worden (Oppler) und ebenso gegen die von P. Hirsch eingeführte Verwendung des Interferometers (Oppler, Pregl und de Crinis).

Daß die durch die aufgezählten Verfahren nachweisbaren N-haltigen Stoffe durch Aufspaltung höher molekularer Eiweißkörper entstehen, darf mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit angenommen werden ¹⁾. Dagegen wissen wir nicht,

¹⁾ Im Blutserum kommen schon normalerweise Aminosäuren vor, deren Menge je nach der Serumprobe und je nach der Tierart, von welcher das Serum stammt, variiert (E. Weise, Abderhalden). Es wäre denkbar, daß diese präexistenten Aminosäuren an Serumkolloide

ob sich ein oder mehrere Abbauprodukte bilden, welche chemische Zusammensetzung ihnen zugeschrieben werden soll und ob sich unter ihnen de facto ein Stoff von so hoher Giftigkeit befindet, daß er als Ursache der anaphylaktischen Erscheinungen in Frage kommt. Weiters ist es nicht entschieden, ob die N-haltigen Desintegrationsprodukte des Eiweißes aus dem Serum oder aus dem dem Serum zugesetzten Substrat stammen. Friedberger verfißt allerdings hartnäckig den letztgenannten Standpunkt. Abderhalden selbst, der sich in allen Fragen, welche die von ihm gefundene Reaktion betreffen, einer bemerkenswerten Objektivität befleißigt, meint dagegen, die Angelegenheit sei noch nicht entschieden. Der Nachweis, daß das zugesetzte Substrat vom Blutserum wirklich abgebaut wird, müsse in eindeutigerer Weise als bisher geführt werden. Vorläufig sprechen viele Angaben für das Gegenteil.

Bronfenbrenner kam auf Grund seiner Versuche zu dem Schlusse, daß kein Grund vorliege, die Existenz spezifischer Abwehrfermente anzunehmen, da die Sera hochimmunisierter Tiere das zu ihrer Vorbehandlung benützte Eiweiß gar nicht anzugreifen vermögen. Teilt man z. B. eine Probe Antieiereiweißserum vom Kaninchen in zwei Hälften und fügt zu einer Hälfte in einer Dialysierhülle 0,5 g koaguliertes Eiereiweiß, so gibt das Dialysat nach 16stündiger Digestion im Thermostaten allerdings die Abderhaldensche Reaktion; versenkt man aber in die andere Hälfte eine mit koaguliertem Eiereiweiß gefüllte Mettsche Kapillare, so kann man nach der gleichen Zeit keine Spur von Verdauung des Kapillarinhaltes wahrnehmen. — J. Bordet und E. Zunz vermengten frisches Meerschweinchenserum mit stickstofffreiem Agar oder mit fast völlig stickstofffreiem Pararabin, ließen das Gemenge 3 Stunden bei 38° C stehen und bestimmten 1. die Zunahme des nichtkoagulablen N nach van Slyke und Meyer; 2. die Zunahme des auf Ammoniak und Harnstoff zu beziehenden N und 3. die Vermehrung des aliphatischen Aminostickstoffs. Die sub 1 angeführte Zunahme übertraf die Menge des im verwendeten Pararabinquantum enthaltenen Gesamtstickstoffs um das 30—31fache, die sub 2 angeführte um ein Drittel und die Vermehrung des Aminostickstoffs um das Doppelte. Bordet und Zunz betrachten es daher als völlig ausgeschlossen, daß die Eiweißzerfallsprodukte aus einer anderen Quelle herrühren könnten als aus den stickstoffhaltigen Substanzen des Serums; das Pararabin kam aus quantitativen Gründen gar nicht in Betracht. Damit erscheinen ältere und neuere in der gleichen Tendenz unternommene Versuche von Plaut, Friedemann, Hassel, Friedemann und Schönfeld, Peiper, Ewald, Bronfenbrenner bestätigt, die ich zum Teile schon in meinem letzten Referat zitiert habe und die sämtlich darauf hinauslaufen, Serum unter solchen Bedingungen resp. mit solchen Stoffen (Kaolin, Talk, Tierkohle, Bariumsulfat, Kieselguhr, Stärke) zu digerieren, daß die dabei auftretenden, dialysablen, mit Ninhydrin reagierenden Substanzen naturgemäß nur vom Serum, nicht aber vom Kontaktstoff abgeleitet werden können. Abderhalden hat die Dialysierversuche mit Kaolin wiederholt, in der Absicht, eine Erklärung für die Beobachtungen von Plaut und Ewald zu erhalten; er erzielte aber in 147 Versuchen mit Kaolin nur zwei positive Resultate, solange er absolut dichte Hülsen verwendete. Waren die Hülsen jedoch nur in geringem Grade für Eiweiß durchlässig, so wurde die Prozentzahl der positiven Ergebnisse sofort größer. Abderhalden behauptet jedoch nicht, daß alle positiven Befunde auf „Hülsenfehlern“ beruhen müssen, was auch mit seinen trotz aller Kautelen erhaltenen 2 positiven Resultaten kaum vereinbar wäre. — Jobling, Eggstein und Petersen behandelten gleiche Mengen getrockneten Plazentagewebes mit frischem Serum und zur Kontrolle mit NaCl-Lösung; dann wurde das Gewebe abzentrifugiert, gewaschen und sein Gesamtstickstoffgehalt bestimmt. Der Gesamt-N hätte im Falle einer

adsorbiert sind und in diesem Zustande nicht dialysieren können; durch Zusatz bestimmter Stoffe könnten sie freigemacht und dadurch diffusibel werden. In diesem Falle würde der positive Ausfall der Abderhalden-Reaktion natürlich keine „Neubildung von Eiweißabkömmlingen“, keinen fermentativen Prozeß nachweisen. Im Serum des Menschen treten jedoch freie Aminosäuren, selbst während der Verdauung, nur in sehr geringen Mengen auf und direkte Versuche von Abderhalden, dieselben durch adsorbierende Zusätze (Talk, Kaolin, Tierkohle, Kieselguhr) anzureichern, mißlangen.

Andauung durch das Serum kleiner sein müssen als in der NaCl-Kontrolle, war aber de facto größer. Es hatte somit den Anschein, als ob die Plazentapartikel noch irgendwelche N-haltige Stoffe aus dem Serum adsorbiert haben müßten, Stoffe, die sich nur aus nicht adsorptionsfähigen Proteinen des Serums entwickelt haben konnten.

Der Gedanke, daß der Mechanismus der Abderhaldenschen Reaktion so beschaffen sein könnte, daß Autodigestion des Serums eintreten muß oder eintreten kann, falls bestimmte präexistente Stoffe aus dem Serum durch Adsorption entfernt werden, wurde bereits von Heilner und Petri 1913 diskutiert. Die Angaben von Plaut, Peiper u. a., wonach die Abderhaldensche Reaktion positiv ausfällt, wenn man frische Sera mit Substanzen wie Kaolin, Talk, Bariumsulfat, Infusorienerde, Stärke digeriert, mußten diese Ansicht stützen; Bronfenbrenner vermochte zwar nicht alle Behauptungen von Plaut und Peiper zu bestätigen, erhielt aber doch wenigstens mit Kaolin, BaSO₄ und Stärke fast immer positive Ergebnisse¹⁾. Bronfenbrenner schloß sich auf Grund dieser Resultate und der früher erwähnten Erkenntnis, daß auch „abbaufähige“ Stoffe durch die Sera nicht angedaut werden, der Adsorptionshypothese an und gab ihr einen bestimmteren Inhalt, indem er als den hemmenden, in jedem Normalserum vorhandenen Stoff, der durch Adsorption eliminiert werden muß, das Antitrypsin bezeichnete. Die proteolytischen Fermente, welche nach Ausschaltung der antifermentativen Hemmungskörper die Autodigestion der Serumproteine besorgen, finden sich in jeder frischen Serumprobe, gleichgültig ob sie von einem männlichen oder weiblichen Individuum herrührt, sind also nicht spezifisch. Da sich aber Bronfenbrenner überzeugt haben wollte, daß die Abderhaldensche Reaktion spezifische Ausschläge liefert, indem Graviditätssera nur mit Plazenta, Antieiereiweißsera vom Kaninchen nur mit Eiereiweiß unter Bildung der dialysablen Produkte reagierten, so befand er sich mit der supponierten Nichtspezifität der proteolytischen Enzyme in Widerspruch. Er suchte einen Ausweg, indem er annahm, daß die adsorptive Entfernung der Fermente in doppelter Art vor sich gehen könne: einerseits aspezifisch, wodurch sich die Ergebnisse von Plaut, Peiper, Flatow, Kjaergaard, Boldyreff u. v. a. erklären; andererseits spezifisch, indem das Antigen des Kontaktstoffes (z. B. der Plazenta) mit dem Antikörper des Serums eine Verbindung eingeht und dadurch sensibilisiert wird. Daß diese Sensibilisierung, welche Bronfenbrenner mit der Sensibilisierung von Erythrozyten durch hämolytische Ambozeptoren auf eine Linie stellt, wirklich statthat, schien ihm durch die Versuche von Hauptmann, Bettencourt und Menezes, namentlich aber durch die Arbeit von Stephan bewiesen. Nach diesen Autoren lassen sich Sera, welche die Abderhalden-Reaktion geben, durch Erhitzen auf 58° C inaktivieren und durch Zufügen von frischem Normalserum reaktivieren. Bronfenbrenner vermochte nun Plazentagewebe mit einem inaktiven Graviditätsserum zu sensibilisieren und mit dem sensibilisierten Plazentagewebe in jedem frischen Normalserum (vom Menschen, vom Meerschweinchen) die Autodigestion auszulösen. Der Antigenantikörperkomplex adsorbiert eben das Antitrypsin und setzt dadurch die proteolytischen Fermente der frischen Normalsera in Freiheit, die dann die im Reaktionsgemisch vorhandenen Serumproteine aufspalten. Wie man sieht

¹⁾ Diese Konstanz der Resultate steht aber sowohl mit den Angaben von Ewald als jenen von Abderhalden in Widerspruch.

und wie Bronfenbrenner selbst betont, decken sich in dieser Konzeption die Begriffe „Komplement“ und „Antitrypsin“ ganz oder teilweise; denn die Antigenantikörperkomplexe adsorbieren ja nicht nur das Antitrypsin, sondern verbrauchen auch „Komplement“. In der Tat will Bronfenbrenner konstatiert haben, daß positiver Ausfall der Abderhalden-Reaktion immer mit einer Inaktivierung der Sera einhergehe, und er hält es daher für möglich, daß die Reaktion nichts anderes ist als eine Komplementfixation, bei der das Ninydrin die Rolle des Indikators übernimmt.

Dem zweiten Teil der Ausführungen Bronfenbrenners über die dem spezifischen Ausfall der Abderhaldenschen Reaktionen zugrundeliegende Antigenantikörperreaktion wird man wohl mit einiger Skepsis begegnen müssen. Es wäre merkwürdig, wenn die Graviditätssera, die verschiedenen Antieiweißsera vom Kaninchen usw. gerade immer Ambozeptoren für die gekochten Antigene enthalten würden, obwohl sie ihre Eigenschaften nur der Immunisierung mit ungekochten Antigenen verdanken können; die umfang- und ergebnisreichen Versuche von Torikata über „Koktopräzipitinogene und Koktoimmunogene“ lassen freilich diesen Einwand nicht als absolut unwiderlegbar erscheinen, da das Kochen nicht, wie man früher annahm, die vorhandenen Spezifitäten unbedingt auslöscht und durch eine besondere „Koktospezifität“ ersetzt. Überraschend wirkt dagegen die Organspezifität, die uns in Bronfenbrenners Versuchen entgegentritt. Menschliches Schwangerschaftsserum reagiert mit Menschen- und Meerschweinchenplazenta und Graviditätsserum vom Meerschweinchen liefert die dialysablen Produkte ebenfalls mit beiden Substraten, während z. B. Menschenleber als Substrat ganz unwirksam war. Die Komplementbindungsreaktion war bisher wohl nicht imstande uns über die Existenz so markierter und ohne jeden Kunstgriff nachweisbarer Organspezifitäten aufzuklären! Das „Inaktivieren“ der Graviditätssera gelingt ferner durchaus nicht so leicht, wie die Zerstörung der Komplementfunktion durch Erwärmen; vielmehr mußten die Vorschriften für das zu Kontrollzwecken nötige Inaktivieren der zu prüfenden Sera wiederholt verschärft werden, da sonst eben auch die Kontrollen eine positive Abderhalden-Reaktion gaben (Abderhalden, Öller, Stephan, Oppler).

Mit der strengen Organspezifität der Abderhaldenschen Reaktion hängt indes nicht nur die Entscheidung darüber zusammen, ob die Vorstellung Bronfenbrenners von der adsorptiven Entfernung antifermentativer Stoffe durch eine Verbindung von Antigen und Antikörper richtig ist, sondern auch die diagnostische Verwertbarkeit des Verfahrens, die Deutung seines Mechanismus und das Urteil über die Grundidee, die Lehre von den Abwehrfermenten. Es besteht jedoch für mich kein Anlaß, alle diese heiß diskutierten Streitfragen in ihrer Totalität aufzurollen. Uns interessieren sie nur insofern, als sie für die Theorie der Anaphylaxie als einer Vergiftung durch Abbauprodukte des Antigens in Betracht kommen und nur in diesem Sinne und in diesem Umfang sollen sie hier beleuchtet werden. Abderhaldens Verdienste sollen dadurch keine Schmälerung erfahren; niemand wird verkennen, welchen Impuls die „Abwehrfermente“ einer Reihe von Forschungszweigen gegeben haben, und daß an diese Konzeption methodologische Fortschritte und tatsächliche Erkenntnisse anknüpfen. Aber in den drei genannten Punkten herrscht, wie Abderhalden selbst freimütig einräumt, keine Sicherheit, keine Übereinstimmung der Mei-

nungen und es ist daher nach den in der Wissenschaft geltenden Grundsätzen nicht zulässig, die Abderhalden-Reaktion immer wieder als Beweis für den Antigenabbau im Schock zu zitieren. Das gilt schon für die Grundidee von den Fermenten, welche die fermentartigen Eindringlinge abwehren, indem sie dieselben in leicht diffusible Stoffe zerlegen.

Abderhalden nimmt auch beim Karzinom spezifische, karzinomeiweißspaltende Proteasen im Blute an. Die Reaktion von Freund und Kaminer lehrt uns aber, daß sich die Sache gerade umgekehrt verhält, d. h. daß das Blut des gesunden Menschen die Karzinomzellen löst, das des karzinomatösen Individuums nicht. Ja es wäre möglich, daß sogar bei der Gravidität die Dinge nicht anders liegen. Nach Wilhelm und Sandicz werden native Plazentazellen durch Normalmenschenserum autolytisch, während das Serum Schwangerer diesen Prozeß verzögert. Jobling, Eggstein und Petersen machen auf den direkten Widerspruch aufmerksam, der zwischen diesen Tatsachen und der Grundidee Abderhaldens klafft. Aus den Versuchsanordnungen von Abderhalden und seinen Schülern lassen sich eben keine Rückschlüsse auf die Vorgänge im Organismus ableiten; die Abderhaldensche Reaktion und ihre Modifikationen arbeiten mit gekochten Organen statt mit nativen Zellen und untersuchen ein Reaktionsgeschehen, das an spezielle, im Organismus nicht vorhandene Bedingungen geknüpft ist. Das sollte entschieden davon abhalten, vor genauerer Einsicht in das Wesen der Abderhalden-Reaktion wie auch der Anaphylaxie gewaltsame Zusammenhänge zwischen beiden um jeden Preis herzustellen. Die folgenden Hinweise bringen weitere Belege für diese Warnung.

Wie sehr die Abderhaldensche Reaktion von den besonderen Faktoren des Reagenzglasversuches dependiert, und wie wenig die Auffassung vom Abbau des dem Serum zugesetzten Substrates stimmt, erhellt aus jenen Experimenten, in denen überhaupt kein „Substrat“ benützt wurde und bei welchen doch dialysable, mit Ninhydrin reagierende Produkte auftraten. Hierher gehören vor allem die Angaben von de Waele, daß jede Globulinflockung im Serum Proteolyse veranlaßt, gleichgültig ob die Globuline durch Halbsättigung mit Ammonsulfat oder durch Ganzsättigung mit Magnesiumsulfat gefällt werden oder ob man dem Serum bereits koaguliertes Fibrin oder eine von vornherein trübe Globulinlösung zusetzt (der Zusatz von Albumin wirkt dagegen nicht). De Waele nimmt daher einen ähnlichen Standpunkt wie Bronfenbrenner ein. Auch er denkt an ein präexistentes, proteolytisches Enzym, dem er einheitlichen Charakter zuschreibt und welches er mit Antithrombin identifiziert. Die Abbauprodukte stammen aus dem Serum selbst und zwar aus den Globulinen; die Globulinolyse kann aber erst einsetzen, wenn eine partielle Globulinfällung eingetreten ist, wenn sich der Lösungszustand der Serumglobuline verändert hat. Die Globulinfällung läßt sich ihrerseits auf a spezifschem Wege (durch anorganische Stoffe) oder spezifisch durch korrespondierende Antigene hervorrufen; soweit spezifische Einflüsse im Spiele sind, entspricht der Charakter der Spezifität dem der Präzipitin- und Agglutininreaktionen. De Waele hält sonach die Globulinflockung für den primären Prozeß, für die notwendige Voraussetzung des folgenden Abbaues, im Gegensatz zu P. Hirsch, bei dem erst die Abbauprodukte die Globulinflockung bewirken, wenigstens bei der Immunpräzipitation. Daß aber die Ansicht von de Waele richtiger sein dürfte, geht nicht nur aus seinen eigenen Versuchen, sondern auch aus den interferometrischen Analysen von Doerr sowie Doerr und Berger hervor, denen zufolge unmittelbar nach Vermischung von Präzipitinogen und Präzipitin resp. kurz nach der eingetretenen Flockung kein Abbau optisch konstatierbar ist.

Im Reagenzglase wirken auch andere Momente begünstigend auf den Abbau ein, wie z. B. eine willkürliche Erhöhung der alkalischen Reaktion (Goor maghtigh und Deheegher) oder der Verdünnungsgrad des Serums; Sera, die man stark mit destilliertem Wasser verdünnt, geben leichter eine positive Abderhalden-Reaktion, vermutlich wegen der eintretenden Globulinflockung, die nach de Waele so entscheidenden Einfluß besitzt. Vor

allem aber gestalten sich die Bedingungen für die Adsorption der Antifermente (des Antitrypsins) außerordentlich vorteilhaft, da die lange Kontaktdauer des Serums mit dem Adsorbens, sowie die abgemessenen, relativ kleinen Mengen Serum, die man in die Dialysierhülsen füllt, dazu beitragen müssen, um eine weitgehende Elimination der Hemmstoffe und eine stärkere Globulinflockung zu ermöglichen. Im kreisenden Blute sind die Verhältnisse des Abderhaldenschen Grundversuches, so weit man das beurteilen kann, überhaupt nicht realisierbar. In der Eprouvette beladet sich das gekochte Plazentagewebe mit Antiferment, es wird daher gegen Enzymwirkung resistenter und diesem Plus an Antiferment im adsorbierenden Substrat entspricht ein Minus an Antitrypsin im Serum; diesen Austausch konnten Jobling, Eggstein und Petersen direkt nachweisen. Die genannten Autoren fanden ferner, daß genügend inniger Kontakt des Serums mit Äther oder Chloroform das antitryptische Vermögen zum Verschwinden bringt; das Antitrypsin wird aber hierbei nicht zerstört, sondern einfach ausgeschüttelt, da es sich in den bezeichneten Lösungsmitteln weit besser löst. Nach Jobling wäre nämlich das Antitrypsin mit den ungesättigten Fettsäuren resp. den Seifen der Sera identisch, da man einen Teil der antitryptischen Kraft aus dem Chloroformauszug der Sera wiedergewinnen kann und da Jod und H_2O_2 , welche die Fettsäuren absättigen, auch das antitryptische Vermögen der Sera aufheben.

Kann aber die Abderhaldensche Reaktion nicht als Stütze der Friedbergerschen Ansicht vom Mechanismus der Anaphylaxie herangezogen werden, so läßt sie sich doch vielleicht verwenden, um die Entstehung eines „anaphylaktischen Giftes“ aus Eiweiß überhaupt wahrscheinlich zu machen, z. B. aus dem Serumeiweiß des reagierenden Tieres oder aus dem Eiweiß des Immunserums. In der Tat hat eine stattliche Anzahl von Autoren versucht, unter Verzicht auf den „Antigenabbau“ und die Hypothese von den „Abwehrfermenten“, welche die blutfremden Proteine zerstören, die übergeordnete Idee der anaphylaktischen Intoxikation durch parenterale Proteolyse zu retten und die Abderhaldensche Entdeckung als den Vitro-Beweis für die Existenz eines solchen fermentativen Eiweißzerfalles hinzustellen. Ich werde einige dieser Bestrebungen noch später kurz streifen. Hier sei betont, daß sie nicht als kritisch gelten können, weil

1. der zeitliche Ablauf der im Abderhaldenschen Versuch zutage tretenden Proteolyse sehr langsam, jener der anaphylaktischen Erscheinungen blitzartig ist. Dale konstatierte, daß sich der isolierte Muskel des anaphylaktischen Meerschweinchens im Daleschen Versuch genau so schnell kontrahiert, wenn man Antigen der Ringer-Lösung zufügt, als wenn man fertige Gifte, Histamin oder Pilokarpin zusetzt; man hat absolut nicht den Eindruck, daß irgendein Gift erst „entsteht“. Bei der Abderhaldenschen Dialysiermethode digeriert man 16—24 Stunden, bevor die so empfindliche Ninhydrinprobe mit dem Dialysat angestellt wird und auch im Polarisationsapparat treten Drehungsänderungen oft erst nach geraumer Zeit auf (Oppler, Abderhalden u. a.). Man kann daher unmöglich beide Vorgänge in dem Sinne aufeinander beziehen, wie das gemeinhin geschieht.

Es ist allerdings nicht richtig, daß kein bekanntes Ferment auf das fermentesizable Substrat plötzlich einwirkt, sondern daß bei allen eine „Inkubation“ und ein relativ (d. h. im Verhältnis zur Anaphylaxie!) langsamer Verlauf der enzymatischen Spaltung zu beobachten ist (Doerr, Coca). Friedberger erinnert an den rapiden Ablauf der Labung, ein Beispiel, das sich jedoch schlecht eignet, weil das Wesen der Labfermentation unbekannt ist und weil insbesondere nicht feststeht, ob es dabei zu einer hydrolytischen Aufspaltung des Kaseins kommt oder ob nicht andere, mehr physikalische als chemische Vorgänge intervenieren. Auch beim Vermengen von Harnstoff mit Urease setzt die Wirkung des Enzyms momentan ein und die Schnelligkeit der chemischen Umsetzungen läßt sich mit dem Löwenschen Interferometer ausgezeichnet verfolgen (Doerr und Berger). Aber es ist ganz

unwesentlich, ob es überhaupt Fermentationen mit genügender Reaktionsgeschwindigkeit gibt; wenn man den anaphylaktischen Schock auf eine parenterale Proteolyse zurückführen und die Existenz der letzteren durch die *Abderhalden*-Reaktion beweisen will, dann muß eben die *Abderhalden*-Reaktion einen analogen zeitlichen Ablauf wie die Anaphylaxie haben, was aber nicht der Fall ist. Der Hinweis, daß die fehlende Eigenschaft bei irgendeinem dritten Phänomen vorkommt, reicht nach anerkannten Grundsätzen nicht aus, um die Unstimmigkeit zu beseitigen. Es ist merkwürdig, wie oft solche Scheinbeweise in der Theorie der Anaphylaxie als vollwertig akzeptiert werden.

2. Weil die Spezifität der *Abderhaldenschen* Reaktion eine andere ist wie die der Anaphylaxie. Offenbar hat man bei der *Abderhaldenschen* Reaktion zwei Arten von Spezifität zu unterscheiden: eine Organspezifität und eine zweite, die der bekannten Spezifität der Eiweißantigene in den groben Umrissen entspricht, ohne sich mit ihr zu decken. Die Organspezifität stellt ein strittiges Gebiet dar; von einzelnen Autoren wird sie ganz in Abrede gestellt, von anderen anerkannt und zwar in einem Umfange, daß sie die immerhin noch verständlichen Unterschiede, die zwischen verschiedenen Organen und ihren Eiweißstoffen existieren könnten, überbietet und Differenzen zwischen verschiedenen Teilen eines Organs erkennen läßt. Wenn z. B. manche Untersucher mit der *Abderhalden*-Reaktion nicht einfach Krankheiten des Zentralnervensystems, sondern Krankheiten des Großhirns, des Kleinhirns, des Pons diagnostizieren wollen, je nachdem dieser oder jener Gehirnteil stärker „abgebaut“ wird, so kann man nicht mehr von Organspezifität sprechen, sondern müßte, falls solche Angaben vollen Anspruch auf Berücksichtigung haben, den Begriff der topischen Spezifität einführen.

Nehmen wir aber selbst an, daß die Sera von schwangeren, karzinomatösen, sarkomatösen und tuberkulösen Individuen, von Patienten, welche an Epilepsie, *Dementia praecox*, *Morbus Basedowii*, *Morbus Addisonii* usw. leiden, nur mit den bestimmten Substraten positive *Abderhalden*-reaktionen geben, daß also ein außerordentlich hoher Grad von Organspezifität in den Resultaten tatsächlich zum Ausdruck kommt. Wie ist diese Spezifität zu erklären? Die Proteasen sollen ja aspezifisch sein (*Bronfenbrenner*, *Jobling*) und schon im normalen Serum existieren, bei manchen Tierarten (Meerschweinchen, Kaninchen) in größerer, bei anderen (Mensch, Hund) in kleinerer Menge; und wenn unter verschiedenen pathologischen Bedingungen eine Vermehrung der Protease platzgreift wie beim Menschen oder beim Hund, so soll dieser Vorgang an dem unspezifischen Charakter nichts ändern. Die Spezifität könnte daher nur auf der Entstehung von Ambozeptoren für arteigene, aber blutfremde Proteine beruhen, die dann mit den gekochten Antigenen unter Adsorption der Antifermente reagieren; diese Reaktion müßte sich aber durch Komplementbindung viel einfacher demonstrieren lassen, was nicht zutrifft.

Mag sich die Organspezifität bei der *Abderhalden*-Reaktion verhalten wie sie will, bei der Anaphylaxie liegen die Dinge jedenfalls so, daß man mit arteigenen Geweben wie Plazenta (E. v. Zweifel) oder mit Augenpigment (A. v. Szily) nicht sensibilisieren kann. Nur die Kristalllinse des Auges bildet bekanntlich eine Ausnahme; hier hat de Waele die alten Arbeiten von *Krusius*, *Römer* und *Gebb* weitergeführt und beobachtet, daß die Linsendiszission beim vorbehandelten Meerschweinchen zu schwerer traumatischer Katarakt, hinteren Synechien, zuweilen auch zu Glaukom führt und zwar auch dann, wenn die Sensibilisierung mit arteigener Linsenssubstanz vorgenommen wurde; beim normalen

Tier dagegen gehen die geringfügigen Erscheinungen rasch und bis auf eine kleine Linsentrübung vollständig zurück.

Bei den Spezifitätsverhältnissen, welche **Immunsera** im Abderhaldenschen Versuch zeigen, scheinen bisweilen jene Gesetze zu herrschen, welche man für die Immunitätsreaktionen (Präzipitation, Anaphylaxie, Komplementbindung) als maßgebend erachtet. **Elsesser** immunisierte **Kaninchen** mit verschiedenen Pflanzenproteinen (**Edestin**, **Exzelsin**, **Hordein**, **Gliadin** aus **Weizen** oder **Roggen** usw.) und konstatierte, daß die gewonnenen **Immunsera** im **Abderhaldenschen** Dialysierversuch mit den homologen Substraten häufiger und stärker reagierten als mit heterologen. Aber von einer absoluten Spezifität war keine Rede, oft nicht einmal von einer quantitativen. Es ergaben sich nicht nur Beziehungen zwischen Proteinen, die auch in ihren Immunitätsreaktionen eine gewisse Verwandtschaft dokumentierten, sondern es kam vor, daß ein **Immunserum** mit dem homologen Protein digeriert keine dialysablen Produkte lieferte, wohl aber mit heterologen Eiweißkörpern. Die mit der **Abderhalden-Reaktion** erzielten Ergebnisse waren jedenfalls so unregelmäßig und unbestimmt, daß **Elsesser** einen Vergleich derselben mit den Resultaten der sorgfältig studierten Immunitätsreaktionen der **Phytoproteine** (**Wells**, **Osborne**, **Lake**) als unnütz unterließ¹⁾.

Die **Abderhalden-Reaktionen** künstlich gewonnener **Immunsera** scheinen nach **Elsessers** Angaben von einem spezifischen Vorgang (von einer Immunitätsreaktion) beeinflußt zu werden, aber nicht entscheidend. Die **Autodigestion** der **Sera** oder unpräjudizierlich das Auftreten der dialysablen Stoffe hängt von einem oder von mehreren anderen Faktoren ab, die bei der **Anaphylaxie** gar keine Rolle spielen; daher sind auch die Resultate **anaphylaktischer** Versuche mit Pflanzenproteinen weit konstanter und spezifischer (**Elsesser**). Für die **Anaphylaxie** ist eben die **Antigenantikörperreaktion**, wie sie *in vitro* als **Immunpräzipitation** am reinsten in Erscheinung tritt, allein maßgebend; zwischen **Anaphylaxie** und **Präzipitation** existiert daher jeder gewünschte **Parallelismus**. An der **Abderhalden-Reaktion** beteiligt sich dagegen die **Antigenantikörperreaktion** in unbestimmbarem Grade und die **Differenzen** gegenüber der **Anaphylaxie** werden somit „groß und unerklärlich“ (**Elsesser**). Wer die **Anaphylaxie** als „**Präzipitation in vitro**“ betrachtet, behält **Boden** unter den **Füßen**; wer in das **Phänomen** die **parenterale Proteolyse** nach dem **Vitro-Modell** der **Abderhalden-Reaktion** hineindeuten und überdies noch die **Bildung** eines giftigen **Spaltproduktes** im Verlaufe dieser **Proteolyse** für gesichert halten will, entfernt sich — wie die Dinge derzeit liegen — von den **Tatsachen**.

3. Weil die **Vorgänge** bei der **Abderhalden-Reaktion**, falls sie das **Vitro-Pendant** der **Anaphylaxie** darstellen sollen, einen **humoralen Mechanismus** der **Anaphylaxie** erfordern würden; die **Anaphylaxie** ist aber ein **zellständiger Prozeß**.

b) **Toxische Eiweißspaltprodukte** mit **anaphylaktoider Wirkung**.
— **Histamin**.

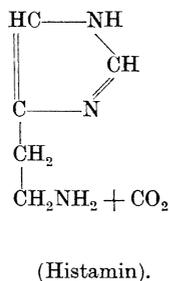
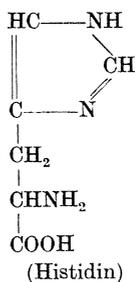
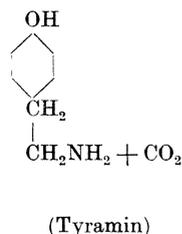
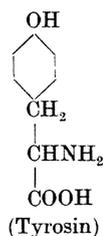
Was die **hochtoxischen Spaltprodukte** der **Proteine** anlangt, welche **anaphylaktoid** wirken, so sind sie nicht unter den **höhermolekularen Eiweißbausteinen**,

¹⁾ Daß eine so geringe „**Artspezifität**“ mit der behaupteten **scharfen, fast absoluten „Organspezifität“** in **Widerspruch** steht, braucht wohl nicht nachdrücklich unterstrichen zu werden. Die **Immunitätsreaktionen** beweisen doch, daß die **Organspezifitäten** gegenüber der **Artspezifität** stark in den **Hintergrund** treten.

den Polypeptiden, ja nicht einmal unter den Aminosäuren zu finden; von den bisher bekannten zwanzig Aminosäuren, in welche Proteine zerfallen und die vom Darm aus unverändert in das Blut resorbiert werden, ist keine einzige giftig, auch wenn man sie direkt und in größerer Menge in das Gefäßsystem einspritzt. Erst die weitere Aufspaltung der Aminosäuren kann einzelne äußerst toxische Körper liefern. Das ist für alle Theorien der Anaphylaxie, welche als Ursache der Erscheinungen ein Eiweißzerfallgift supponieren, sehr unbequem, weil dann nichts anderes übrig bleibt, als bei der Schnelligkeit des Schocks und bei der von Dale beobachteten Plötzlichkeit der Kontraktion des anaphylaktischen Muskels einen förmlich explosiven Zerfall großer Eiweißmoleküle in kleine Strukturgruppen anzunehmen. Man unterscheidet ¹⁾ zwei Arten der Umsetzung von Aminosäuren:

a) Die Desamidierung, die wieder als oxydative, reduktive oder hydrolytische Desamidierung verlaufen kann, und die für unsere Betrachtung wichtigere

b) Dekarboxylierung, bei der die Karboxylgruppe als CO₂ abgespalten wird. Der Dekarboxylierung kann eine Desamidierung (Abspaltung von NH₃) vorangehen oder nachfolgen; in letzterem Falle entstehen intermediärbasische Stoffe, die Amine, von intensiver physiologischer Wirksamkeit. So bildet sich aus Phenylalanin Phenyläthylamin, aus Tyrosin Tyramin, aus Tryptophan Indoläthylamin, aus Dioxyphenyl- α -methyl- β -oxypropionsäure Epinephrin und aus Histidin Histamin (β -Imidazolyläthylamin).



Der chemischen Struktur nach unterscheidet man Monoamine (Phenyläthylamin, Tyramin, Indoläthylamin) und Diamine; und unter den letzteren sind wieder die Verbindungen mit Ringstruktur und einer Seitenkette mit 2 C-Atomen pharmakologisch am meisten aktiv. Zu diesen zyklischen Diaminen gehört das **Histamin**, welches das größte Interesse erweckt hat, weil seine Wirkung auf Tiere und auf den Menschen die anaphylaktischen Erscheinungen

¹⁾ Vgl. hierzu Guggenheim, Die biogenen Amine, und Karl Kößler, The proteinogenous amines.

am getreuesten kopiert und weil sich die Dosen, die man für den Histaminschock benötigt, den Antigenmengen, welche für sensibilisierte Tiere tödlich werden können, am stärksten annähern. Das Histamin ist ein typisches Schockgift und greift an allen Organen an, welche glatte Muskelfasern führen; beim Meerschweinchen erzeugt Histamin den Bronchospasmus, beim Kaninchen den Krampf der Lungenarteriolen, beim Hunde den Gefäßkrampf der Leber und die bekannte Blutdrucksenkung. Es fehlen auch nicht die Symptome von seiten des Darmes, der Harnblase und der Haut (das heftige Hautjucken bei Meerschweinchen, das die Tiere zu intensivem Kratzen der Nase, der Ohren und der Pfoten veranlaßt). Wie auf den anaphylaktischen, so wirken Atropin und Koffein auch auf den Histaminschock des Meerschweinchens antagonistisch.

Differenzen bestehen insoferne, als Histamin die Gerinnbarkeit des Blutes nur wenig vermindert, zuweilen sogar erhöht (Modrakowski) oder selbst intravaskuläre Gerinnungen hervorruft (Barger und Dale). Ferner soll Histamin beim Meerschweinchen nicht die für die Anaphylaxie charakteristischen Temperaturreaktionen auslösen (Wells); es dürfte sich aber hier nur um teilweise Unterschiede handeln, da Dale und Laidlaw berichten, daß große Dosen Histamin (1,5—3 mg) intraperitoneal injiziert innerhalb zwei Stunden einen sukzessiven Abfall der Körperwärme von 38,5 auf 28,5°C bewirken können. Wenn sich die Meerschweinchen erholen, steigt die Temperatur bis zum nächsten Tage wieder auf 38° C an. Kleine Histaminmengen sollen beim Meerschweinchen nach Pfeiffer vorübergehendes Fieber hervorrufen, was von anderer Seite bestritten wird. Beim Kaninchen, wo anaphylaktisches Fieber leicht und regelmäßig provoziert werden kann (Hashimoto), wird die Körperwärme durch Histamin nicht beeinflußt.

Auf skarifizierte Stellen der menschlichen Haut gebracht, erzeugt Histamin in Konzentrationen von 1 : 1000—100 000 innerhalb einer Minute Jucken, Rötung und eine Urtikariaquaddel von 2,5—7 cm Durchmesser, welche pseudopodienartige Fortsätze nach verschiedenen Richtungen ausschickt; subkutan (0,5—1,0 mg) bewirkt es allgemeines Hauterythem. Diese Angaben hat Eppinger 1913 gemacht und sie wurden von anderen Autoren z. B. von K. Köbller als gesichert betrachtet und unverändert zitiert. Bessau, Schwenke und Pringsheim überzeugten sich aber, daß ein α -Imidazolyläthylaminchlorhydrat, welches sie von der Firma Hoffmann-la Roche bezogen hatten, nicht imstande war, im Intrakutanversuch beim Menschen Entzündungsreaktionen hervorzurufen, selbst nicht in Dosen, die bereits leichte Allgemeinerscheinungen auslösten. Diese Allgemeinerscheinungen hatten ferner absolut keine Ähnlichkeit mit jenen, die man bei den anaphylaktischen Phänomenen des Menschen beobachten kann, und bestanden lediglich in einer allgemeinen gleichmäßigen Hyperämie der Haut. Bessau und seine Mitarbeiter lehnen daher jede Beziehung zwischen dem Histamin und dem „anaphylaktischen Gift“ ab, um so mehr als sie auch beim Meerschweinchen zwischen anaphylaktischem und Histaminschock nur partielle Ähnlichkeiten, aber keineswegs die absolute Identität sahen, die von anderen Seiten als Basis für Folgerungen über die Natur der anaphylaktischen Noxe benützt wird. Jedenfalls sollte der Einfluß des Histamins auf die Haut des Menschen sorgfältig studiert werden. Entweder waren die von Eppinger beobachteten Quaddelreaktionen nur individuell und bleiben bei der Mehrzahl der Individuen aus oder die im Handel erhältlichen Histaminpräparate sind

ungleichwertig. Gesicherte Ergebnisse täten hier not, nicht nur wegen der Klärung der Relation des Histamins zur Anaphylaxie, sondern auch weil Varianten der kutanen Histaminempfindlichkeit über die Idiosynkrasien und über Coacs Theorie der Serumkrankheit Aufschluß bieten könnten.

Auch sollten die Verhältnisse bei der Katze genauer untersucht werden. Vorläufig wissen wir nur, daß Katzen auf große Dosen Histamin mit Kollaps und Koma reagieren, sich jedoch erholen; narkotisiert man aber, so provozieren selbst mäßige Histamindosen zirkulatorischen Kollaps und Atemstillstand und die Tiere können selbst durch prolongierte künstliche Respiration nicht gerettet werden (Dale). Beim Meerschweinchen und beim Kaninchen wirkt die Narkose antagonistisch; Meerschweinchen z. B. können schon durch kleine, intravenös injizierte Histamindosen getötet werden, vertragen aber weit mehr, wenn sie unter dem Einflusse tiefer Narkose stehen. Es kann diese Differenz als Beweis für den verschiedenen Mechanismus des Histaminschocks gelten; die Wirkung des Histamins auf den glatten Muskel, von welcher der Schock der Nager abhängt, wird eben durch Anästhetika paralytisiert, während die Schockursache bei der Katze, die durch Kapillardilatation und Plasmaaustritt hervorgerufene Oligämie, durch die Narkose eine Verstärkung erfährt. Ob nun die Anästhetika auch als Synergisten des anaphylaktischen Schocks der Katze in Aktion treten können, ist mir unbekannt, wäre aber immerhin von Bedeutung.

Chinin erhöht die Empfindlichkeit sensibilisierter Meerschweinchen gegen die Reinjektion des Antigens, steigert aber nicht die Histaminwirkung (M. J. Smith).

Andererseits ist es gewiß auf den ersten Blick merkwürdig, wie sehr die Toleranz der verschiedenen Tierspezies gegen Histamin der Eignung für anaphylaktische Reaktionen parallel geht resp. der Größe der Antigendosen entspricht, die man braucht, um sensibilisierte Tiere der betreffenden Arten durch akuten Schock zu töten. Ich entnehme dem vortrefflichen Werke von M. Guggenheim über „Die biogenen Amine“ folgende, zum Teile durch eigene Erfahrungen ergänzte Daten:

Tierart	Dosis tolerata	Dosis min. letalis
Meerschweinchen	—	0,3 i. v.
„	3,8 subk.	5,0 subk.
Kaninchen	2,0 i. v.	—
„	12,0 subk.	15,0 subk.
Katze	25,0 subk.	34,0 subk.
Affe	—	45,0 i. v.

Die angegebenen Ziffern bedeuten Milligramme Histamin pro Kilogramm Tier. Die Übereinstimmung erstreckt sich jedoch nicht nur auf die Größe, sondern auch auf die Konstanz der Empfindlichkeit. So wie Meerschweinchen im anaphylaktischen Experiment mit außerordentlicher, messende Versuche ermöglichter Regelmäßigkeit reagieren, während sich beim Kaninchen ganz unberechenbare individuelle Resistenzen ergeben, beobachtet man auch beim Histamin eine gesetzmäßige Toxizität für das erstgenannte Versuchstier, und

ein Schwanken der tolerierten und letalen Dosen innerhalb weiter Grenzen beim zweiten. Wenn aber das Histamin die gleichen Angriffspunkte besitzt wie die anaphylaktische Noxe, so werden solche Parallelismen zwischen beiden Phänomenen auf pharmakodynamische Selbstverständlichkeiten reduziert; die Voraussetzung trifft nun zu, was Smith auch noch in der Weise erhärten konnte, daß nach seinen Versuchen Histamin den anaphylaktischen Schock verstärkt und umgekehrt, daß also ein zumindest partieller Synergismus besteht. Beiderlei Schädlichkeiten reizen die glatten Muskeln und da diese bei jeder Tierspezies in besonderer Weise verteilt und an bestimmten Stellen angehäuft sind, so entfällt der Grund, in der Ähnlichkeit der Symptomatologie ein Argument höherer Ordnung zu erblicken, weil diese Ähnlichkeit nicht nur bei einer, sondern bei allen Tierspezies konstatiert werden kann.

Ebensowenig wie etwaige Übereinstimmungen darf man natürlich die gefundenen Differenzen zwischen Histamin und anaphylaktischer Noxe übertrieben oder gar irrig bewerten. Die Tatsache z. B., daß Histamin nicht gegen den anaphylaktischen Schock schützt und daß umgekehrt ein durch Antigen desensibilisierter Uterus eines anaphylaktischen Meerschweinchens auf die Berührung mit Histamin noch immer mit einer maximalen Kontraktion antwortet, stellt keine Differenz dar, sondern folgt einfach daraus, daß die Desensibilisierung auf einem Verbrauch, auf einer spezifischen Neutralisation von Antikörper beruht, nicht aber auf einer allgemeinen Unempfindlichkeit gegen Schockgifte irgendwelcher Art; ebensogut wie derselbe glatte Muskel auf zwei aufeinander folgende anaphylaktische Reize reagieren kann, wird er auch durch Histamin nach Einwirkung der anaphylaktischen Noxe zur Kontraktion zu bringen sein und umgekehrt nach Ablauf der Histaminwirkung für den anaphylaktischen Impuls empfänglich bleiben.

Daß man eine Zeitlang daran gedacht hat und es auch noch heute für möglich hält (Dale), daß der anaphylaktische Schock einfach eine Histaminvergiftung repräsentiert, ist übrigens nicht ausschließlich auf die Ähnlichkeit der Symptome zurückzuführen. Alle Anaphylaktogene sind Eiweißkörper und alle höhermolekularen Eiweißkörper enthalten Histidin, die Muttersubstanz des Histamins. Solange man sich daher vorstellte, daß das Antigen bei der Reinjektion des anaphylaktischen Tieres durch rapidest verlaufende Proteolyse in seine Bausteine zerschlagen wird, konnte man zunächst auch annehmen, daß bei dieser „Eiweißexplosion“ das Histidin dekarboxyliert und in das giftige Amin umgesetzt wird. Nun wurde der prozentuelle Histidingehalt für die verschiedensten Eiweißarten genau ermittelt (vgl. die Zusammenstellung bei Guggenheim) und es wäre zunächst zu erwarten gewesen, daß man festgestellt hätte, ob der Histidingehalt mit der Größe der schockauslösenden Dosis bei verschiedenen Anaphylaktogenen in Einklang zu bringen ist, weiters ob aus der reinjizierten Dosis letalis Antigen de facto das erforderliche Quantum Histamin hervorgehen kann. Das geschah jedoch nicht; man braucht indes kaum diese Lücke auszufüllen, denn die völlige Unhaltbarkeit des Antigenabbaues zum toxischen Amin erfließt auch noch aus einer anderen Betrachtung. Meerschweinchen können stärker oder schwächer anaphylaktisch sein und werden je nach dem Grade ihrer Überempfindlichkeit durch kleinere oder größere Antigenmengen getötet; die Unterschiede können das 100—1000fache betragen. Aus einem gegebenen Gewicht Antigeneiweiß kann aber immer nur gleichviel Histamin entstehen

und wollte man sich hinter die Ausflucht verschanzen, daß minder empfindliche Tiere über weniger Ferment oder schwächere Fermente verfügen, so erscheint es widersinnig, daß das Minus an Ferment durch die Masse der fermentesiblen Substanz ausgeglichen werden kann ¹⁾.

Ganz denselben Schwierigkeiten begegnet die Herleitung von Histamin oder anderen Stoffen ähnlicher Struktur und Wirkung aus dem Eiweiß des Immunserrums.

Dagegen würden quantitative Bedenken zurücktreten, wenn man das Histamin oder ein anderes toxisches Eiweißzerfallsprodukt aus dem körpereigenen Eiweiß der anaphylaktisch reagierenden Tiere entstehen läßt. Bis vor nicht allzu langer Zeit schrieb man die Fähigkeit, Histidin in Histamin überzuführen, freilich nur bestimmten Mikroben zu wie dem *Bacillus aminophilus* (Berthelot und Bertrand), Kolivarietäten (Mellanby und Thwort, Köbller und Hanke) und schließlich auch anderen, recht zahlreichen Arten (O'Brien). Dementsprechend fand man Histamin auch im Kot (Holmes, Mutsch), in der Darmwand (Barger und Dale); man nahm an, daß es aus dem Darminhalt resorbiert und mit dem Harn (Koch) wieder ausgeschieden werden kann und führte auf seine Anwesenheit in der Zirkulation verschiedene pathologische Erscheinungen zurück (Heß und Müller). Merkwürdig schwer gelingt die Dekarboxylierung des Histidins auf chemischem Wege (Ackermann, Ewins und Pyman), am einfachsten noch nach Dakin durch Chlorieren und nachfolgende Reduktion (zit. nach Guggenheim).

Wie Köbller betont, kann man jedoch mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen, daß die Fähigkeit Histidin in Histamin umzusetzen, nicht ausschließliches Prärogativ der Bakterienzelle sein dürfte, sondern daß auch tierische Zellen in dieser Richtung wirksam sein können. Die blutdrucksteigernde und die glatte Muskulatur reizende Wirkung der Hypophysenextrakte hatte schon Fühner veranlaßt, kristallinische giftige Stoffe aus ihnen zu isolieren; und da das giftige Prinzip Imidazolreaktionen gab, so hielt man eine Verwandtschaft mit dem Histamin für möglich. Da kam nun eine Reihe von Mitteilungen, in welchen Abel und seine Mitarbeiter Kubota und Nagayama berichteten, sie hätten nicht nur in der Hypophysis cerebri, sondern auch in der Magen- und Darmschleimhaut, in der Leber, in quergestreiften Muskeln Histamin gefunden; Histamin sei auch das wirksame Prinzip der Eiweißabbaugifte Vaughans, des Witte-Peptons, könne durch einfache Säurehydrolyse aus jedem Eiweiß (Eiereiweiß, Kasein, Edestin) gewonnen werden. Nach Abel und Kubota bildet sich Histamin überall, wo lebendes Protoplasma vorhanden ist oder wenigstens, wo Protoplasma abstirbt, und entsteht auch immer, wenn Eiweißkörper partiell durch Enzyme, Säuren oder andere hydrolytische Einflüsse gespalten werden. Später korrigierten Abel und Nagayama die ersten Angaben dahin, daß die Hypophyse drei Stoffe A, B und C enthalte, von denen nur B mit Histamin identisch, C ein histaminähnlicher Stoff sei; A solle durch Hydrolyse mit schwacher HCl in B und C übergehen. Die (chemisch nicht definierte) A-Substanz halten die Autoren für ein Sekretionsprodukt des Infundibularteiles der Hypophyse, B und C für allgemeine Zellzerfallsprodukte. In einer besonderen Arbeit hat dann noch Nagayama zu zeigen versucht, daß die physiologische Aktivität

¹⁾ Dieser Einwand gilt übrigens für alle Hypothesen vom Abbau des Antigens zu einem einheitlichen Gift.

der im Handel vorkommenden Peptone und Albumosen nur auf dem wechselnden Gehalt an Histamin und „histaminähnlicher“ Substanz beruhe, die sich aus den Präparaten durch Hydrolyse mit verdünnter HCl leicht herstellen lassen.

Die Theorie, daß Histamin ein ganz reguläres Zellerfallsprodukt bildet, stand zunächst mit einer Beobachtung von Bayliß und Cannon über den traumatischen Schock in Zusammenhang. Wurde das Gewebe eines Beines, das noch durch seine Nerven mit dem übrigen Körper verbunden war, intensiv geschädigt, so trat Schock ein, der aber ausblieb, sobald man die Blutgefäße abklemmte. Man gewann also den Eindruck, als ob die Gewebszerstörung chemische Stoffe frei mache, die in die Zirkulation gelangt als Schockgifte wirken. Analoge Vorstellungen von einer chemischen Grundlage des Wundschocks entwickelten unabhängig davon Delbet und Quénu.

Die Hypothese von Abel blieb aber nicht unwidersprochen. Abgesehen davon, daß Guggenheim die Ähnlichkeit zwischen Histaminwirkung und Hypophysenextrakt für rein äußerlich erklärt, weil Hypophysenextrakte auch in sehr großen Dosen ohne Schädigung injiziert werden können, machten D. Cow, Popielski und Köbller und Hanke Einwände, die bisher nur zum geringsten Teile widerlegt wurden (Abel und Macht contra Cow). Popielski verweist auf die stark sekretionserregende Wirkung des Histamins, welche direkt als Reagens auf die Base verwendet werden kann; Popielski vermochte weder im Wittepepton, noch in Hypophysenextrakten Histamin nachzuweisen und hält die Histamine und histaminähnlichen Stoffe, die Abel durch Extraktion von Organen mit HCl gewannen, für Kunstprodukte. Köbller und Hanke arbeiteten zunächst neue kolorimetrische, auf die Ehrliche Diazoreaktion basierte Methoden zur quantitativen Bestimmung von Histidin und Histamin aus und stellten mit Hilfe ihrer Technik fest, daß frische Hypophysenextrakte kein Histamin enthalten. Ferner konnten sie zeigen, daß Pepton- und Histaminschock verschiedene Phänomene sein müssen, da histaminfreie Peptone Schock auslösen und den isolierten virginalen Meerschweinchenuterus zur Kontraktion bringen. Es braucht kaum hervorgehoben zu werden, daß gerade die letztgenannte Tatsache der Auffassung des anaphylaktischen Schocks als Histaminvergiftung Eintrag tut; wäre in den Spaltprodukten von Vaughan und Edmunds, im Witte-Pepton, eventuell auch in den Organextrakten, im gerinnenden Blut stets Histamin der Träger der Wirkung, dann läge wohl die Wahrscheinlichkeit vor, daß es auch bei der Anaphylaxie eine Rolle spielt. Andernfalls besteht diese Wahrscheinlichkeit nicht; vielmehr entfällt nach den Untersuchungen von Hanke und Köbller über den Pepton- und Histaminschock auch der ohnehin auf reine Analogien gestützte Grund, jedes beliebige „Schockgift“ ohne Rücksicht auf die Art seiner Entstehung mit der Anaphylaxie in Konnex zu setzen.

Wenn das Histamin nur durch so eingreifende Prozesse wie Säurehydrolyse aus den Zellen gewonnen werden kann, ist auch schwer verständlich, wie es bei einer Antigenantikörperreaktion aus dem Eiweiß des Zellprotoplasmas entstehen soll. Die plötzliche Aufspaltung von Zelleiweiß bis zum Histamin ist ohne Untergang der Zellen unmöglich; wie will man einen so rapiden Zelltod mit der Konservierung der Kontraktionsfähigkeit der Muskeln nach Ablauf der Schockreaktion und überhaupt mit der raschen Erholung der Tiere in Einklang bringen?

c) Matrix des hypothetischen anaphylaktischen Giftes.

Die Ableitung toxischer Spaltprodukte aus körpereigenen Geweben stößt also, mag man sich nun das „Gift“ als Histamin oder als ähnliche Substanz oder rein willkürlich als höhermolekulare Abbaustufe vorstellen, auf unlösbare Widersprüche. Hashimoto und E. P. Pick haben zwar gefunden, daß die aktive Sensibilisierung von Meerschweinchen mit Anaphylaktogenen eine beträchtliche Zunahme des nichtkoagulablen N in der Leber zur Folge hat; aber gerade in der Zeit, in welcher dieser „intravitale Leberabbau“ vor sich geht, zeigen die Tiere keine krankhaften Störungen, so daß diese Angaben für die Theorie der anaphylaktischen Proteolyse unverwertbar bleiben (Doerr). Fenyvessy und Freund haben die Untersuchungen von Hashimoto und Pick fortgesetzt und konstatiert, daß auch die passive Präparierung eine Steigerung der Leberautolyse nach sich zieht; der Grad der Überempfindlichkeit und des Leberabbaues schien sogar parallel zu gehen. Trotzdem räumen Fenyvessy und Freund ein, daß vorläufig keine Beziehung zwischen Leberveränderung und Anaphylaxie herstellbar ist und zwar aus folgendem Grunde. Die Milzexstirpation verhindert beim aktiv präparierten Meerschweinchen die Leberautolyse ebenso wie das Zustandekommen der spezifischen Überempfindlichkeit (H. Mautner); bei passiv präparierten Tieren blieb infolge der Exstirpation die Leberautolyse aus, aber die Entwicklung der Hypersensibilität war nicht beeinträchtigt. Daß die Autolyse nicht mit dem Schock direkt zusammenhängt im Sinne der Bildung eines toxischen Zerfallsproduktes, lehren auch die Ergebnisse von Manwaring und Oppenheimer, wonach zwischen der postmortalen Autolyse der Leber normaler und sensibilisierter Meerschweinchen kein Unterschied bestand, während gerade bei der Leber „immuner“ Tiere in gewissen Fällen eine Zunahme des Abbaues in Erscheinung trat. Ferner sei nochmals erinnert, daß Pick und Hashimoto im anaphylaktischen Schock ein plötzliches Aufhören der Autolyse konstatierten, also ein Sistieren des „parenteralen Eiweißabbaues“; sie hoben ausdrücklich hervor, daß der anaphylaktische Schock mit einem „Fermentschock“, mit einer Lähmung des autolytischen Fermentes einhergeht, gleichgiltig ob man Sensibilisierung und erneute Antigenzufuhr am intakten Tier vornimmt oder ob man beide Prozesse am überlebenden Leberbrei ablaufen läßt. Ich verweise betreffs der Einzelheiten auf das Original und mein letztes Referat in diesen „Ergebnissen“. Endlich muß nachdrücklichst betont werden, daß die Leber für den akuten Schocktod des Meerschweinchens irrelevant ist, daß nur die glatte Muskulatur entscheidet und daß sich diese isoliert, ohne jeden möglichen Zusammenhang mit der Leber bei Antigenkontakt typisch kontrahiert.

Eine andere Gruppe von Autoren will das „anaphylaktische Gift“ nicht durch Gewebsabbau, sondern durch rapiden Zerfall der Proteine des Blutplasmas entstehen lassen. Alle diese Hypothesen krankten an dem Umstande, daß sie als humorale Theorien die Latenzperiode der passiven Anaphylaxie nicht erklären und sich über diese Tatsache wie über alle anderen Argumente für die Zellständigkeit der anaphylaktischen Reaktion hinwegsetzen und die auf diesem Gebiete geleistete Arbeit ignorieren. Sie stützen sich, wie in anderem Zusammenhange hervorgehoben, auf die Abderhaldensche Reaktion und auf die Existenz proteolytischer Fermente im Blute der Tiere, verzichten aber auf die Idee des

Antigenabbaues und die Konzeption der Abwehrfermente, die sich aus mehreren Gründen als unhaltbar erwiesen haben (vgl. auch Salus). Ein Vertreter dieser Gruppe ist Bronfenbrenner, der von seinen bereits zitierten Versuchen ausgeht, denen zufolge die Abderhaldensche Reaktion auf der Vereinigung von Antigenen und Antikörper beruht und die Anwesenheit von Komplement im Serum erfordert. Er fand, daß bei 16 Stunden langer Digestion von gekochtem Plazentagewebe mit dem frischen Serum gravidier Meerschweinchen letzteres so toxisch wird, daß schon 1 cem Meerschweinchen von 250 g bei intravenöser Injektion tötet. Serum männlicher Meerschweinchen war unwirksam. Hielt man die Plazenta durch 16 Stunden bei 0° C mit dem Serum in Kontakt, so wurde letzteres nicht giftig; die Toxizität stellte sich aber ein, wenn man die Plazentateilchen nach 16stündigem Stehen des Gemisches in der Kälte abzentrifugierte und die überstehende Flüssigkeit durch weitere 16 Stunden bei 37° C digerierte. Aus diesem Experiment speziell schließt Bronfenbrenner, daß das Gift durch Autodigestion des Serums entstehen muß, nicht aber durch Abbau des Plazentargewebes; wahrscheinlich wird nach seiner Ansicht die Autodigestion durch Entfernung des Antitrypsins ausgelöst. Mit der Bildung des Giftes ist der Autodigestionsprozeß nicht abgeschlossen; er schreitet vielmehr fort, baut die entstandenen Gifte wieder ab und liefert atoxische Endprodukte. Nach Titrationen, welche Bronfenbrenner ausführte, fällt das Maximum der Giftkonzentration im digerierten Serum auf die 16.—28. Stunde; dann sinkt die Toxizität wieder und wird nach 56 Stunden gleich Null¹⁾. In der Versuchsanordnung kann man nach Belieben Meerschweinchenplazenta oder Menschenplazenta (auch andere gekochte Organe?) verwenden; substituiert man dagegen das Meerschweinchenserum durch Kaninchenserum, so erhält man zwar auch Gifte, die aber nur auf das Kaninchen wirken, ebenso wie das mit Plazenta digerierte Meerschweinchenserum nur für die homologe Tierart toxisch wird.

Bronfenbrenner meint, daß auch im anaphylaktischen Schock durch Adsorption von Antitrypsin normale Blutfermente betätigt werden, welche die Plasmaproteine (und zwar die Globuline) zu Giften abbauen. Seinen Vitroexperimenten entsprechend stellt er sich vor, daß die Eliminierung des Antitrypsins entweder auf einer spezifischen Antigenantikörperreaktion oder auf einem aspezifischen Prozeß beruhen kann; denn er vermochte die Toxizität der Sera in vitro auch durch Digestion mit Kaolin hervorzurufen. Bei der Giftung der Sera gravidier Tiere soll ein spezifischer Vorgang im Spiele sein, da die Sera männlicher Exemplare ungiftig bleiben; daher wird die Eklampsie als anaphylaktische Autodigestion der Plasmaglobuline gedeutet, indem die ins Blut der schwangeren Frau übertretenden Plazentateilchen den Antikörper binden und im sensibilisierten Zustande verschiedene Plasmaanteile, vor allem Komplement und Antitrypsin adsorbieren.

Daß diese Theorie nicht akzeptabel ist, braucht wohl nicht erneut gezeigt zu werden. Die zeitlichen Verhältnisse der Giftbildung in der Abderhaldenschen Versuchsanordnung, die so scharfe organspezifische Beziehung zwischen

¹⁾ Der zeitliche Ablauf der Giftbildung ließ also, wie Bronfenbrenner betont, einen gewissen Parallelismus mit der Entstehung dialysabler, Biuret- oder Ninhydrinreaktion liefernder Stoffe erkennen. Ganz deckten sich die Kurven jedoch nicht; immerhin aber so weit, daß Bronfenbrenner den kausalen Konnex zwischen Toxischwerden und Autodigestion des Serums für erwiesen erachtet.

Plazenta und Graviditätsserum, die humorale Entstehung des Giftes stehen im Wege. Es fehlen ferner Kontrollen mit anderen gekochten Organen. Interessant ist die ausschließliche Wirkung der „giftig“ gewordenen Sera auf die Tierart, von der sie stammen. Auch Sera schwangerer Frauen wurden bei der Digestion mit Plazenta toxisch, d. h. sie riefen in der Menge von 0,05 ccm bei Menschen intrakutan injiziert eine deutliche Lokalreaktion hervor, bestehend in Rötung und Schmerzhaftigkeit; Sera von Männern in gleicher Weise behandelt waren unwirksam. Dagegen erzeugten Sera gravidier Frauen nach entsprechend langer Digestion mit Plazenta beim Meerschweinchen keine Symptome; es verschwand sogar die Toxizität, welche frischem Normalmenschenserum für Meerschweinchen bei intravenöser Injektion zukommt. Wenn es sich bei den Experimenten von Bronfenbrenner wirklich um toxische Eiweißabbauprodukte handelt, so würde sich daher ergeben, daß dieselben eine höchst merkwürdige Abstimmung ihrer Wirkung auf jene Tierspezies bekunden, von welcher das Stammglobulin, aus dem sie sich bilden, herrührt; es müßten also unbedingt ganz verschiedene Gifte sein und zwar müßte jeder Tierart ein besonderes „anaphylaktisches Gift“ entsprechen. Wo bleibt dann die Einheitlichkeit des „anaphylaktischen Giftes“, die fast alle Anhänger der Gifthythese als eine vollkommen gesicherte Tatsache hinstellen?

Ähnliche Ansichten wie Bronfenbrenner vertreten Jobling und Petersen. Sie führen die Abderhalden-Reaktion gleichfalls auf eine Autodigestion des Serums nach vorausgegangener partieller oder totaler Entfernung antitryptischer Stoffe zurück, welche letztere sie mit den Lipoiden (ungesättigten Fettsäuren) der Sera identifizieren. Dieselben Vorgänge, welche das Auftreten dialysabler Substanzen bei der Abderhaldenschen Probe bewirken, machen die dabei benutzten Sera toxisch. Man hat solche „Giftungen“ von frischem Serum mit Kaolin, Stärke, Agar, Bakterien, Diphtherie und Kobragift herbeiführen können; Jobling und Petersen zeigen, daß alle die genannten Körper den antitryptischen Titer der mit ihnen in Kontakt gebrachten Serummengen erniedrigen, wobei quantitative Verhältnisse den Adsorptionsvorgang beeinflussen, indem jedes Zuviel oder Zuwenig an Adsorbens die Entfernung der antitryptischen Fettsäuren hemmt. Mit Öl oder Serum behandelte Bakterien machen das frische Serum nicht oder nur in geringem Grade giftig (Dold und seine Mitarbeiter); dementsprechend vermögen sie auch nicht, den Antitrypsingehalt von frischem Serum zu reduzieren. Die Nutzenanwendung dieser Daten auf die Theorie des anaphylaktischen Schocks erscheint a priori gegeben. Nach Jobling und Peterson ist auch der Schock nichts anderes als eine Störung der Trypsin-antitrypsinbalance im Blute, wobei nicht nur die Adsorption des Antitrypsins mitspielt, sondern auch der Umstand, daß der Organismus infolge der Sensibilisierung die Fähigkeit erwirbt, auf eine Antigeninjektion mit der plötzlichen „Mobilisierung“ der normalen, nichtspezifischen Serumproteasen zu antworten. Jobling, Petersen und Eggstein sensibilisierten Hunde mit gereinigtem Albumin aus Pferdeserum, einem Präparat, das wegen seines Gehaltes an Antiferment gegen tryptische Verdauung sehr widerstandsfähig war. Nach verschiedenen Zeiten wurde intravenös reinjiziert und an aus der Ohrvene entnommenen Blutproben festgestellt: 1. der Reichtum des Blutserums an Protease, 2. der Gehalt an Antiferment, 3. die Menge des nichtkoagulablen Stickstoffs, 4. der Amino-N und 5. die Proteosen. Es ergibt sich, daß die Sensi-

bilisierung als solche keine Veränderung erzeugt. Reinjiziert man Antigen in der präanaphylaktischen Periode, so löst der Eingriff einen Anstieg der unspezifischen Serumprotease aus, der an Schnelligkeit und Intensität um so mehr zunimmt, je mehr Zeit seit der Sensibilisierung verstrichen ist. Die Reinjektion von Antigen nach Ablauf der Inkubationszeit, d. h. die Auslösung eines typischen anaphylaktischen Schocks war begleitet: 1. vom Erscheinen reichlicher Mengen Protease, 2. vom Sinken des antitryptischen Titers, 3. von einer primären Abnahme der Proteosen und 4. von einer Vermehrung des nichtkoagulablen und des Amino-N im Blutserum des reagierenden Hundes. Daran schloß sich sekundär eine weitere Zunahme des inkoagulablen N, aber auch eine Zunahme der Proteosen und der Serumlipase. Die erhaltenen Resultate deuten die Autoren so, daß eine Autodigestion der eigenen Serum(plasma-)proteine stattfindet, eine proteolytische Spaltung derselben und zwar vornehmlich der Globuline und der im Plasma stets gegenwärtigen Proteosen. Das reinjizierte Antigen partizipiert an dem Eiweißzerfall nicht; in den erwähnten Versuchen schien dies ja schon durch seine bedeutende Resistenz gegen tryptische Einflüsse ausgeschlossen. Das spaltende Ferment ist auch gar nicht spezifisch, ist kein Abwehrferment im Sinne von Abderhalden, sondern die gewöhnliche, nichtspezifische Serumprotease. Warum es zur Autodigestion kommt, wird nicht ganz klar auseinandergesetzt. Die „Mobilisierung“ der Serumprotease halten Jobling und seine Mitarbeiter vermutungsweise für den primären Vorgang und denken, daß dieselbe ein zelluläres Phänomen sei; doch ist diese Mobilisierung nicht als Intoxikation vorzustellen, da ja der isolierte Muskel der anaphylaktischen Tiere wiederholt auf den spezifischen Reiz reagieren kann (Dale, Weil, Doerr). Das Antigen selbst ist vielmehr weder vor noch nach der Sensibilisierung für die Zelle giftig. Zur Intoxikation geben erst die Serum(Plasma-)veränderungen Anlaß, welche infolge der Ausstoßung von Ferment durch die Zellen ausgelöst werden. Es kommt nämlich zu einem sofortigen Absturz des Antitrypsintiters, sei es infolge einer Absättigung des Antifermentes durch das Ferment oder weil sich durch die Antigenantikörperreaktion ein Präzipitat bildet, welches das Antiferment adsorbiert, oder auch weil der kolloidale Zustand des Serums geändert wird, so daß sich die Dispersität des Antifermentes, die für seine Wirksamkeit entscheidend ist, verringert. Beide Momente, die Mobilisierung der Protease und die Ausschaltung des Antifermentes kooperieren, um die Spaltung der Plasmaglobuline und Proteosen einzuleiten; es entstehen giftige Peptone und diese schädigen die Zellen und verursachen in letzter Instanz die Schockphänomene. Die Peptone werden dann weiter in ungiftige Aminosäuren umgesetzt. Der spezifische Charakter der Anaphylaxie liegt also nur in der spezifischen Auslösung der Fermentmobilisierung und in den durch spezifische Prozesse bedingten kolloidalen Plasmaveränderungen, die für die Adsorption der antifermentativ wirkenden ungesättigten Fettsäuren sorgen.

In anderen Arbeiten bemühen sich Jobling und Petersen nachzuweisen, daß man den antitryptischen Titer des Serums bei Meerschweinchen durch Subkutaninjektion der Lipide des Eidotters oder der Serumlipide steigern kann und daß solche Tiere eine gewisse Resistenz gegen den anaphylaktischen Schock zeigen, indem sie das Doppelte der für gleichartig sensibilisierte Kontrollen letalen Antigenosis vertragen. Entlipoidierung von Anaphylaktogenen erhöht ihre Toxizität für präparierte Meerschweinchen, Zusatz von subletalen

Seifenmengen zu entlipoidiertem Pferdealbumin schwächen seine Wirkung ab. Jobling und Petersen meinen, daß auch der refraktäre Zustand, der sich an das Überstehen eines anaphylaktischen Schocks anschließt, der Erhöhung des antitryptischen Serumtiters zuzuschreiben sei.

Injiziert man dagegen einem normalen Hund Trypsin intravenös, dann tritt ein dem anaphylaktischen in mancher Beziehung ähnlicher Schock ein, in dem eine Vermehrung der Serumprotease deutlich nachweisbar wird, während der antitryptische Titer absinkt. Subkutane Injektion oder perorale Darreichung des Fermentes war wirkungslos. Allerdings bergen die Resultate manche Widersprüche, über welche die Lektüre des Originals ohne weiters Aufschluß gibt.

Erwähnt sei schließlich, daß Jobling und seine Mitarbeiter ihre Theorie benützten, um eine Reihe anderer Erscheinungen auf den gleichen Mechanismus der Autodigestion durch aspezifische Serumfermente nach adsorptiver Eliminierung des Fermentes (der unges. Fettsäuren) zu reduzieren, so z. B. die schweren Intoxikationsphänomene bei akuter Pankreatitis, die Wirkung intravenös injizierter adsorbierender Substanzen (Kaolin, Agar), die therapeutischen Effekte des Jods und dgl. Jod sättigt die ungesättigten Fettsäuren ab, die dann nicht mehr als Antifermente fungieren; infolgedessen treten die vorhandenen Proteasen in ihre Rechte und verdauen in erster Linie nekrotische Gewebe z. B. verkäste Herde, die sonst durch ihren reichen Gehalt an Fettsäuren geschützt sind. Daher der ungünstige Einfluß des Jods auf Tuberkulose, bei welchen es durch Verdauung der Herde Hämoptyse und Wiedererscheinen der Bazillen im Sputum hervorruft, daher auch seine Heilwirkung auf die tertiären Syphilide (Resorption der Gummien) und seine Unwirksamkeit im primären und sekundären Stadium der Lues, wo nekrotische Läsionen nicht vorhanden oder unbedeutend sind.

Was die Ansicht von Jobling und Petersen über das Wesen der Anaphylaxie anlangt, so fällt dem über das gesamte Gebiet genügend orientierten Leser gewiß zuerst der Umstand auf, daß eine Reaktion von Zellen auf einen spezifischen Reiz zum primären Geschehen erhoben wird. Was man sich unter diesem Reiz vorzustellen hat, wie er zustande kommt usw. wird nicht gesagt; gesteht man aber zu, daß das erste Ereignis nach der Reinjektion von Antigen eine Reizung von Zellen ist, dann erscheint der Rest der Theorie von Jobling und seinen Mitarbeitern vollständig überflüssig. Wird die glatte Bronchialmuskulatur gereizt, dann kontrahiert sie sich und ist die Kontraktion genügend stark und anhaltend, dann geht das Meerschweinchen im Schock ein, auch wenn keine Protease mobilisiert, kein Antiferment adsorbiert wird.

d) Serotoxine.

Bronfenbrenner sowie Jobling und Petersen sehen im Giftigwerden frischer Sera bei der Abderhaldenschen Reaktion nichts anderes als das Phänomen, welches von Friedberger präjudizierlich als „Anaphylatoxin“-bildung bezeichnet wurde. Präjudizierlich deshalb, weil mit der Benennung implizite ausgesagt wird: 1. daß die Wirkung der mit bestimmten Stoffen digerierten Sera auf einem Gift im Sinne der Pharmakodynamik beruhen müsse, 2. daß in vitro immer das gleiche Gift entsteht, gleichgültig, welches Serum und welche Kontaktsubstanz man aufeinander einwirken läßt und 3. daß die von Friedberger beschriebenen Vitrogifte mit der anaphylaktischen Noxe identisch sind. Da für keine der drei Behauptungen, ganz besonders nicht für die letzte,

überzeugende Beweise vorliegen, ist die Beibehaltung des von Friedberger vorgeschlagenen Ausdruckes unkritisch und irreführend. Ebenso wenig kann die Benennung „Proteotoxine“ (Zinßer und Dwyer) gutgeheißen werden. Am meisten dürfte der Terminus „Serotoxine“ entsprechen, der sich in der amerikanischen Literatur eingebürgert hat; der ruhende Pol in der Flucht der Anaphylatoxinarbeiten ist ja doch die Tatsache, daß frische Sera durch Digestion mit gewissen Stoffen neue Eigenschaften gewinnen, durch welche sie die Tiere, denen man sie intravenös injiziert, schädigen und wenn man in das Wort „Serotoxin“ nicht mehr hineininterpretiert, so kann es keinen Schaden stiften. Im folgenden soll daher nur mehr von Serotoxinen (Wells, Jobling u. a.) die Rede sein.

Die Literatur über Serotoxine ist nicht mehr zu übersehen; es ist mir daher auch nicht möglich, dieses Kapitel so vollständig zu referieren und kritisch durchzugehen als das vielleicht von mancher Seite gewünscht wird. Um sich einigermaßen zurechtzufinden, kann man zwei Fragen voneinander scheiden, von denen die eine die Natur der Serotoxine, die andere die Beziehungen der Serotoxine zum anaphylaktischen Schock betrifft. Strenge ist diese Einteilung nicht; da Friedberger von vornherein die Serotoxine als Ursache des Schocks hinstellte, mußten naturgemäß alle Hypothesen, die über das Wesen der Anaphylaxie formuliert wurden, die Vorstellungen beeinflussen, welche man sich über die Genese, die Matrix, die Wirksamkeit der Serotoxine machte. Im allgemeinen gehören diese Vorstellungen drei Gruppen an, indem man entweder die Entstehung der Serotoxine ausschließlich auf einen physikalischen oder nur auf einen chemischen Prozeß zurückführte oder den physikalischen Vorgang als notwendige Bedingung des chemischen Geschehens hinstellte.

Die rein chemische Hypothese nimmt an, daß die dem frischen Serum zugesetzte Substanz aufgespalten wird, wobei sich toxische Spaltprodukte bilden. Aus dieser Annahme ergibt sich automatisch die Konsequenz, daß sich Kontaktsubstanz und frisches Serum zueinander verhalten müssen wie das fermentesizable Substrat zum korrespondierenden Ferment; die Hypothese würde daher fallen, 1. wenn man Serotoxine durch Kontaktsubstanzen erhält, die fermentativ nicht abgebaut werden können, 2. wenn die wirksamen Kontaktsubstanzen zwar ihrer Natur nach fermentesizibel sind, wenn sie aber bei der Giftung der Sera de facto nicht angegriffen werden, 3. wenn das spezifische Serum nicht fermentativ wirken kann oder 4. wenn man frisches Serum ohne Kontaktsubstanz in Serotoxin umzusetzen vermag.

ad 1. Nach Friedberger muß die Kontaktsubstanz ein „Antigen“ bzw. ein eiweißartiger Stoff sein; Eiweiß kann proteolytisch abgebaut werden; beim Eiweißabbau können hochtoxische Spaltprodukte entstehen. Damit erscheint für Friedberger die Beweiskette geschlossen. Denn daß bei der Serotoxinbildung biurete oder mit Ninhydrin reagierende Produkte auftreten (Friedberger und Mita, Kammann, Friedberger, Pfeiffer und Mita, Segale, Zunz, Bronfenbrenner u. v. a.) beweist natürlich nicht, daß sie aus der Kontaktsubstanz stammen, ganz abgesehen davon, daß die Serotoxinbildung auch ohne die Entstehung dialysabler Stoffe mit den erwähnten chemischen Merkmalen vor sich gehen kann (Hirschfeld und Klinger, Donati) und daß

selbst dort, wo beide Vorgänge nebeneinander verlaufen, kein Parallelismus zwischen „Abbau“ und Serotoxinbildung bestehen muß (Misch).

Würde es sich um die Abspaltung von Gift aus Eiweiß handeln, so wäre zunächst zu erwarten, daß sich die für die Serotoxinbildung erforderliche Eiweißmenge in den Grenzen bewegt, welche durch die bekannten quantitativen Daten über die Toxizität der Eiweißspaltprodukte a priori gegeben sind. Das ist, wie ich bereits in meinem letzten Referate zeigte, nicht der Fall, selbst wenn man den Umstand außer acht läßt, daß sich ja nicht die ganze Gewichtsmenge Eiweiß restlos in das „Spaltprodukt“ umsetzen kann, sondern nur ein bestimmter Anteil; das so giftige Histamin z. B. (Dosis letalis 0,00007 g pro 200 g Meerschweinchen nach Doerr) würde nur aus dem Histidin entstehen, also aus einem Eiweißbaustein, von dem manche Proteine nicht mehr als 0,5–2%, oft auch noch weniger enthalten. Es sei hier noch ein Beispiel angeführt, welches der Arbeit von Bordet und Zunz entnommen ist und deutlich beweist, daß der Abbau von Eiweiß zum Gift schon aus quantitativen Gründen abgelehnt werden muß. Vermengt man 1 ccm einer 0,5%igen Lösung von Pararabin (einem auf besondere Art gereinigten Agarpräparat) mit 5 ccm frischen Meerschweinchenserums, digeriert das Gemisch 2–3 Stunden bei 37° C und zentrifugiert dann das Kolloid ab, so töten 4–5 ccm der überstehenden Flüssigkeit ein Meerschweinchen bei intravenöser Injektion akut. Pararabin gibt keine Biuret-, keine Xanthoprotein-, keine Ninhydrinreaktion; selbst wenn man von sehr großen Quantitäten ausgeht, läßt sich weder ammoniakalischer, noch Harnstoff-, noch Amino-N nachweisen. Nur nach der Methode von Dumas kann N mit 0,23% bestimmt werden; dieser N scheint aber, nach den Reaktionen zu urteilen, gar nicht von eiweißartigen Verbindungen, sondern von irgendwelchen N-haltigen Verunreinigungen, die den Kohlehydraten des Agars fest anhaften, herzurühren. Selbst wenn aber der gesamte N tatsächlich eiweißartiger Natur wäre, würde er sich in dem zum Versuch benützten Pararabin-Quantum nur auf 0,00001 g belaufen und außerdem wäre es noch möglich, daß er samt dem Pararabin unverändert und zur Gänze abzentrifugiert wird.

Es ist aber nicht nur die absolute Quantität Eiweiß oder richtiger gesagt organischen Stickstoffs, die man zur Serotoxinbildung braucht, zu klein, um sie als Matrix des Giftes zu betrachten, sondern es ist auch anscheinend innerhalb weiter Grenzen gleichgültig, welche Qualität und chemische Zusammensetzung der verwendete Eiweißkörper besitzt. Präzipitate, native Sera, Bakterien aller Art, gekochte Plazenta, Trypanosomen, Peptone, Trockentoxine, Agar, dessen N-haltige Beimengungen keine der allgemeinen Eiweißreaktionen geben (Loewit und Bayer), sind sämtlich in gleicher Weise befähigt, Serum in Serotoxin umzusetzen, ein Umstand, der es a limine wahrscheinlicher macht, daß das stets gleich wirkende Serotoxin aus der in allen Versuchsanordnungen identischen Reaktionskomponente, dem Serum, und nicht aus der in so weitem Umfange auswechselbaren Kontaksubstanz stammt.

Als Kontaksubstanzen lassen sich aber nicht nur eiweiß- resp. N-arme, sondern auch eiweiß- und N-freie Stoffe verwenden. Es wurden positive Ergebnisse erzielt mit geglühtem oder sterilisiertem Kaolin (Sachs und Ritz, Bauer, Achard, Mutermilch, Wassermann und Keyßer, Doerr, R. Pick, Bronfenbrenner), mit BaSO₄ (Mutermilch), mit eiweißfreier Stärke (Friedemann und Schönfeld, Nathan, Schmidt, Schmidt und

Schürmann, Kopaczewski und Gruzewka, Ritz und Sachs), mit Inulin (Nathan, Ritz und Sachs), mit Kieselsäuregel (Kopaczewski) usw.

Den Versuchen mit Kaolin, Stärke und Inulin spricht Friedberger jede Beweiskraft ab. Was das Kaolin anlangt, verweist er darauf, daß den vereinzelt positiven weit zahlreichere negative Ergebnisse gegenüberstehen (Doerr, Sachs und Ritz, Nathan, Kraus und Kirschbaum, Hirschfeld und Klinger, P. Schmidt, Loewit, Friedberger und Joachimoglu); die positiven Resultate seien aber bloß vorgetäuscht und kämen dann zustande, wenn das Kaolin nicht vollständig abzentrifugiert resp. nach dem Ausschleudern wieder aufgewirbelt wird oder wenn die Sterilitätskautelen bei der Darstellung des Serotoxins außer acht gelassen werden, in welchem Falle eben die bakteriellen Verunreinigungen die Giftung des Serums bedingen, nicht aber das Kaolin. Daß der erstgenannte Faktor in Betracht kommt, lehren die Untersuchungen von Loewit, nach denen schon 0,03 g Kaolin intravenös injiziert Meerschweinchen durch ausgedehnte intravasale Thrombose töten; Hirudin wirkt insofern antagonistisch als dann größere Dosen Kaolin erforderlich sind, um die Thrombose zu bewirken. Die durch Bronchospasmus hervorgerufene Lungenblähung wird beim akuten Kaolintod vermißt (Friedberger und Tsuneoka, Loewit). Mit eingespritztes Kaolin ist also zweifellos für Experimente über Serotoxinproduktion durch Behandlung von Serum mit feinverteiltem Kaolin nicht irrelevant; man muß sich aber doch die Frage vorlegen, ob in allen positiven Fällen das Auszentrifugieren so mangelhaft erfolgte, daß die überstehenden Flüssigkeiten tödliche Kaolinmengen enthielten. Friedberger, sowie Loewit bejahen die Frage, weil völlig auszentrifugiertes Kaolins Serum keine „eigentliche“ Giftwirkung bei Meerschweinchen¹⁾ entfaltet. Doch dürfte die Angelegenheit damit kaum endgültig entschieden sein. Bronfenbrenner z. B. zitiert einen Versuch, in welchem er frisches Meerschweinchenserum mit Kaolin versetzt 9 Stunden im Eisschrank hielt und nach Abzentrifugieren des Kaolins auf seine Toxizität prüfte; 3 ccm intravenös waren unwirksam. Dann wurde dasselbe Serum für 16 Stunden in den Thermostaten gebracht und rief nunmehr schon in Mengen von 1–1,5 ccm schwere Symptome hervor. (Leider fehlen jedoch in der Mitteilung Angaben, ob das Serum nach der 16stündigen Bebrütung noch bakterienfrei war). Weiters gaben Doerr und R. Pick an, daß frische Pferdesera durch Schütteln mit Kaolin für Meerschweinchen giftig werden und in Dosen von 2,5–3 ccm innerhalb einer oder mehrerer Stunden Exitus bewirken; Kaolinreste konnten nicht daran schuld sein, da Rindersera bei der gleichen Behandlung nicht nur nicht giftiger wurden, sondern im Gegenteil ihre primäre Toxizität einbüßten. Neue Versuche mit varierten Bedingungen scheinen also notwendig, um ein objektives Urteil zu ermöglichen; der vorliegende Tatbestand genügt keineswegs um die Erzeugung von Serotoxin durch Kaolin so bestimmt in Abrede zu stellen, wie das Friedberger und Loewit tun. Übrigens liegt in dieser Stellungnahme Friedbergers auch eine gewisse Inkonsequenz. Er beruft sich, um die Intervention von Abbauprozessen bei der Serotoxinbildung zu beweisen, auf das Auftreten dialysabler, biureter oder mit Ninhydrin reagierender Stoffe. Frisches Serum mit Stärke, Kaolin, Kieselguhr, Talk, BaSO₄

¹⁾ Loewit hat die drei Meerschweinchen, welchen er auszentrifugiertes Kaolins Serum einspritzte, vorher hirudinisiert. Ganz symptomfrei blieben die Tiere nicht, vielmehr wurde Blutdruck und Atmung beeinflußt.

digiert, gibt nach Hassel, Plaut u. a. gleichfalls Ninhydrinreaktion; erklärt man die Serotoxinbildung mit diesen Stoffen für unmöglich, dann verliert natürlich der Nachweis des „Abbaues“ auch für die Fälle von nicht angezweifelnder Serotoxinproduktion seine Bedeutung.

Ebensowenig wie die Kaolinversuche wollen Friedberger und Loewit die Experimente mit Stärke oder Inulin anerkennen. Die Begründung ist größtenteils die gleiche: Zentrifugiert man die Stärketeilchen völlig ab, so wirken die Abgüsse nicht; bleiben aber Stärkepartikel in Suspension, so können intravaskuläre Thrombosen speziell im Gefäßgebiet der Lungen akuten Exitus hervorrufen. Eine zweite Fehlerquelle ist auch hier das Hinzutreten bakterieller Verunreinigungen, die zur Entstehung von echtem Serotoxin Veranlassung geben können, dessen Bildung aber in solchen Fällen natürlich nicht auf den Stärkegehalt, sondern nur auf die Mikroben des Reaktionsgemisches zu beziehen ist. Nach Friedberger bereitet übrigens die Differenzierung von echtem Serotoxin und von Serumabgüssen, deren schädigende Wirkung nur auf suspendierten Stärketeilchen beruht, keine Schwierigkeiten. Die echten Serotoxine wirken auch von der Subkutis aus (nekrotisierend) oder vom Peritoneum und erweisen sich als giftig für den isolierten Darm (Friedberger und Kumagai, Friedberger und Joachimoglu); sie passieren ferner Berkefeldkerzen oder de Haen-sche Membranfilter, wenn auch je nach dem Filtermaterial und nach der Filtrationsphase wechselnde Giftmengen adsorptiv zurückgehalten werden (Friedberger und Konitzer). Die Stärkekleisterabgüsse verhalten sich nach den Angaben von S. Schmidt und Schürmann in allen diesen Beziehungen entgegengesetzt; namentlich tritt bei der Filtration eine „Entgiftung“ ein, da die Stärketeilchen in den Filterporen stecken bleiben.

Es muß betont werden, daß Friedberger mit den gleichen Stärke- und Inulinpräparaten gearbeitet hat wie Schmidt und Schürmann resp. Ritz und Sachs, so daß die Widersprüche zwischen den Ergebnissen sehr schwer verständlich erscheinen, um so mehr als sich Friedberger auch hinsichtlich der quantitativen Bedingungen an die Angaben seiner Diskussionsgegner hielt. Man kann einerseits nicht annehmen, daß die suspendierten Polysaccharide die positiven Resultate von Nathan, Ritz und Sachs, Schmidt und Schürmann verschuldet haben, da nur aktives, nicht aber inaktives Serum nach der Behandlung mit Stärke oder Inulin tödlich wirkte und da aktives Serum die schädigende Eigenschaft nicht sofort nach dem Zusatz der Kohlehydrate gewann, sondern erst nach einer gewissen Einwirkungsdauer; ferner fielen Kontrollen mit entsprechenden Stärkemengen (ohne Serum) negativ aus. Andererseits wird es unwahrscheinlich, daß immer bakterielle Verunreinigungen im Spiele waren, da 14 Tage alter Stärkekleister das Serum ebenso giftig machte wie eine frisch bereitete bzw. 1 Tag alte 5%ige Inulinsuspension. Ganz negativ verliefen übrigens auch die Versuche von Friedberger nicht, da er zweimal akuten Tod, einmal sofortige Krämpfe mit Erholung in 5 Minuten registriert; er führt aber diese gegen seine Ansicht sprechenden Einzelresultate auf gewisse Fehler der Versuchstechnik zurück, ohne zu beweisen, daß sie wirklich diesen Fehlern zur Last zu legen waren.

Sahli hat die Lektüre vieler Mitteilungen über Anaphylaxie als unerquicklich bezeichnet; die endlosen, durch kleine, stets in gleicher Art ausgeführte Versuchsreihen in Gang erhaltenen Debatten über die Darstellung von Sero-

toxin aus oder richtiger mit eiweißfreien Substanzen sind sehr geeignet, die Berechtigung dieser abfälligen Kritik zu erweisen. Friedbergers Vorschlag, „an dritter Stelle einmal gemeinschaftlich die Versuche zu wiederholen, um eine Erklärung für das diametrale Ergebnis bei einer so einfachen Versuchsanordnung zu finden“, sollte in die Tat umgesetzt werden, damit die leidigen Polemiken ein Ende finden. Allerdings wäre eine derartige gemeinschaftliche Nachprüfung auch auf andere N-freie resp. eiweißfreie Körper, die zur Serotoxinbildung führen sollen, auszudehnen, wie auf Pektingel (Kopaczewski und Mutermilch Kopaczewski und Gruzewka), auf Kieselsäuregel (Kopaczewski und Gruzewka), auf das so N-arme Pararabin usw.

Zum Teile könnten die Widersprüche in den experimentellen Resultaten, soweit man sich hierüber schon jetzt ein Urteil zu bilden vermag, auf der verschiedenen physikalischen Beschaffenheit der Kontaktsubstanzen beruhen. Da die chemische Struktur der letzteren anscheinend so wenig zu bedeuten hat, liegt diese Vermutung nahe; der Nachweis, daß ein und derselbe Körper die Serotoxinbildung je nach seiner Dispersität, seiner elektrischen Ladung, seinem Quellungsgrad in verschiedener Weise beeinflußt und daß sich umgekehrt chemisch differente Stoffe bei gleichen physikalischen Eigenschaften identisch verhalten, würde allerdings der Theorie des Antigenabbaues zuwiderlaufen und ein physikalisches Geschehen als selbständigen oder einleitenden Vorgang plausibel machen.

Schon Nathan hatte angegeben, daß nur suspendiertes, aber nicht gelöstes Inulin Serum in Serotoxin verwandelt. Kopaczewski und Gruzewka fanden, daß Stärkegel nur unter bestimmten Bedingungen wirkt. Kopaczewski konstatierte ferner, daß man durch verschiedene Fällungen von kieselurem Kalium mit HCl drei differente Kieselsäuregele erzeugen kann, von denen eines elektropositiv, das zweite elektronegativ, das dritte amphoter ist; nur das zweitgenannte macht aber die Sera toxisch. Kopaczewski ist daher überzeugt, daß die chemische Struktur der Kontaktsubstanzen irrelevant ist und daß für die Serotoxinbildung nur der kolloidale Zustand derselben, die elektronegative Ladung und die Gelstruktur in Betracht kommen. Überzeugender noch und umfangreicher sind die Untersuchungen, welche F. G. Novy und de Kruif über die Gewinnung von Serotoxin mit Agar-Agar angestellt haben, eine Versuchsanordnung, welche zuerst Bordet beschrieben hatte und die dann von vielen Seiten als brauchbar befunden worden war.

Novy und de Kruif benützten zur Serotoxin-darstellung nicht nur frisches Meerschweinchen-, sondern auch Kaninchen- und Rattenserum. Es ergab sich, daß die verschiedenen Serumarten durchaus nicht die gleiche Eignung besitzen. Kaninchenserum lieferte die schlechtesten und außerdem inkonstante Resultate; verschiedene Kaninchensera zeigten individuelle Differenzen und in optimalen Fällen wurde ihre Toxizität durch Agar nur so weit gesteigert, daß die Dosis letalis für Meerschweinchen von 180–200 g drei Kubikzentimeter betrug. Das bedeutet nicht viel, wenn man berücksichtigt, daß das unbehandelte Serum normaler Kaninchen bereits eine gewisse primäre Toxizität für Meerschweinchen besitzt, welche einer letalen Dosis von 6 ccm entspricht; läßt man das Serum längere Zeit mit dem Blutkuchen im Kontakt oder gewinnt man dasselbe von künstlich anämisierten Kaninchen (Doerr und Weinfurter) oder stellt man es statt durch spontane Blutgerinnung durch eingreifende Defibrinierungsproze-

duren her, dann kann die tödliche Dosis auf 3 ccm absinken; ja von sehr kachektischen Kaninchen bekamen Novy und de Kruif Sera, welche bei Meerschweinchen von 200 g schon in Mengen von 1,0 ccm intravenös injiziert akut letalen Schock hervorriefen. Bei Serotoxinexperimenten mit Kaninchenserum muß man diesen Erfahrungen Rechnung tragen, indem man nur völlig normale Tiere verwendet und das Serum durch Defibrinieren des Blutes mit einem Glasstab darstellt, wobei es am wenigsten giftig wird. Ganz anders verhalten sich Meerschweinchen- und Rattensera; man kann aus ihnen durch Behandlung mit Agar Serotoxine erzeugen, deren Dosis letalis für die erstgenannte Serumart unter Umständen nur einen Kubikzentimeter, für Rattenserum gar nur 0,25 ccm beträgt; allerdings ist die Steigerung der Giftigkeit, wenn man sie auf die primäre Toxizität bezieht, beim Meerschweinchenserum, welches für Meerschweinchen fast als ganz bland angesehen werden darf, beträchtlicher als beim Rattenserum, welches schon an sich eine gewisse Giftigkeit besitzt, die durch bloße Bebrütung (ohne Agarzusatz) eine weitere Steigerung (bis auf 1 ccm als Dosis letalis) erfahren kann.

Der physikalische Zustand des Agars entfaltet nun einen ganz entscheidenden Einfluß auf die Serotoxinbildung. Novy und de Kruif prüften: a) Agarsol; ein halbprozentiger Agar (0,5 g der Handelsware auf 100 ccm destillierten Wassers, im Autoklaven sterilisiert) wurde verflüssigt, auf 50° C abgekühlt und mit dem auf 37° C erwärmten Serum vermennt, das Gemisch in kleinen Erlenmeyerkolben geschüttelt, scharf zentrifugiert und das vom Agar befreite Serum sofort oder nach Bebrütung intravenös injiziert. Bei mannigfacher Variierung der Versuchsbedingungen belief sich die Dosis letalis des erhaltenen Serotoxins auf 3 ccm. b) Agargel; derselbe Agar wurde verflüssigt, durch Einstellen in Eiswasser zum Erstarren gebracht und dann durch heftiges Zerschütteln in einen halbfesten Zustand gebracht. Das Serum wurde gleichfalls gekühlt, mit dem Gel vermennt und die Gemenge in verschiedener Weise weiterbehandelt. Wurde das Gelserumgemisch 1–2 Stunden vor dem Zentrifugieren bei 37° C gehalten, so stieg die optimale Serotoxinausbeute bis auf eine letale Dosis von 2, seltener 1 ccm. c) Solgelagar; 0,5%iger Agar wurde verflüssigt und für 2 Stunden in ein Rouxsches Wasserbad eingestellt, wo er seine flüssige Konsistenz bewahrte; dann wurde er mit dem auf 37° C gebrachten Serum vermennt und das Gemisch in Eiswasser gestellt; hierbei erstarrte der Agar, aber in so feiner Dispersion, daß das Gemisch vollkommen flüssig blieb. Die Gemenge wurden, wenn sie wenig Agar enthielten, unzentrifugiert, wenn der Agargehalt größer war, nach vorausgegangenem Zentrifugieren eingespritzt, da einzelne Beobachtungen dafür sprachen, daß das Mitinjizieren von Agar die Toxizität des Serums vermindert. Die Dosis letalis der nach dieser dritten Methode erhaltenen Serotoxine konnte auf 1,5, gelegentlich auf 1,0 ccm reduziert werden, war somit nicht wesentlich geringer als bei den Gelserotoxinen; die Überlegenheit des Solgels kam aber dadurch zum Ausdruck, daß schon minimale Agarquanten für die Giftbildung ausreichten (0,025 mg Agar pro Kubikzentimeter Serum = 1 : 40 000) und daß die Giftbildung mit einer ganz bemerkenswerten Geschwindigkeit zustande kam, indem ein 8–10 Minuten langes Verweilen der Gemenge bei 37° C bereits relativ kräftige (konzentrierte) Serotoxine lieferte (Dosis letalis = 3 ccm).

Dieser Vergleich wurde am Meerschweinchenserum durchgeführt; die Re-

sultate hatten aber auch für das Rattenserum Gültigkeit, ja, bei dieser Serumart gestalteten sich die Versuchsergebnisse noch interessanter. Auch hier lieferte die Solgelmethode die beste Ausbeute an Serotoxin. Optimal war ein Zusatz von 0,1–0,05 ccm 0,5%igen Agars = 0,0005–0,00025 g = 0,5–0,25 mg. Doch verhinderte auch ein Agarüberschuß die Giftung der Sera nicht (ebenso wenig wie beim Meerschweinchenserum), indem auch Gemenge von gleichen Teilen Serum und $\frac{1}{2}$ %iger Agarlösung toxisch wurden; andererseits konnte man mit der Agarmenge weit unter das Optimum heruntergehen, bis auf 0,0005 ccm Agar pro Kubikzentimeter Serum (= 0,0025 mg trockenen Agars), so daß das Verhältnis von Agar zu Serum auf 1 : 400 000 herabsank. Novy und de Kruif meinen, daß diese Menge (0,0025 mg) Agar so gering sei, daß sie die Entstehung des Giftes aus dem Agar sicher ausschließe; durch diese Ziffer allein sei die Theorie Friedbergers über den Mechanismus der Serotoxin (Anaphylatoxin-)bildung ad absurdum geführt.

ad 2. Es wurde schon an anderen Stellen dieses Berichtes erwähnt, daß Anhaltspunkte dafür bestehen, daß auch „fermenteszible Substanzen“ durch frische Sera nicht „abgebaut“ werden. Friedberger und die anderen Anhänger der Lehre von der Bildung der Serotoxine durch enzymatische Aufspaltung von „Antigenen“ hätten eigentlich die Pflicht gehabt, diesen Antigenabbau nachzuweisen, was aber nie versucht wurde, obwohl die Technik keine Schwierigkeiten bereitet hätte. Wenn z. B. 5 ccm Meerschweinchenserum durch 0,001 ccm Pferdeserum in Gift umgesetzt werden, braucht man nur das Pferdeeiweiß vor und nach der „Giftung“ etwa mit Hilfe des Sensibilisierungsvermögens auszutitrieren, um über seinen Abbau, seinen Verbrauch beim Toxischwerden des Serums genaueres zu erfahren. Positive Argumente für den Abbau des „Antigens“ oder richtiger der abbaufähigen Kontaktsubstanzen existieren also nicht; wohl aber kennen wir mehrfache Angaben, welche die fermentative Zerlegung von Stoffen, durch welche frisches Serum giftig wird, wie z. B. Bakterien, Präzipitaten, gekochter Plazenta usw. sehr unwahrscheinlich machen. Nach Lampl und Landsteiner wird das Gewicht von Immunpräzipitaten bei der Digestion mit frischem Meerschweinchenserum nicht vermindert, obwohl Giftbildung eintritt. Läßt man frisches Serum auf gekochte Plazenta einwirken, so wird es giftig (Bronfenbrenner); der Stickstoffgehalt des Plazentargewebes nimmt aber dabei nicht ab, sondern eher zu (Jobling, Eggstein und Petersen). Bakterien eignen sich besonders gut zur Gewinnung von Serotoxin (Friedberger); ob sie aber abgebaut werden, ist zu bezweifeln. Misch stellte Versuche an, in welchen er Mischungen frischer Normalsera mit verschiedenen Bakterien einerseits mit der Abderhaldenschen Dialysiermethode, andererseits im Meerschweinchenversuch auf die erfolgte Serotoxinbildung prüfte. Selbst unter der unzutreffenden Voraussetzung, daß die im Abderhalden-Verfahren auftretenden, dialysablen Stoffe auf einen Bakterienabbau bezogen werden dürfen, war zwischen Serotoxinbildung und „Abbau“ kein Parallelismus zu konstatieren; vielmehr verhielten sich manche Mikroben bei beiden Versuchsanordnungen direkt entgegengesetzt. Misch will aus seinen Ergebnissen keine bindenden Schlüsse ziehen, weil er nicht unter den optimalen Bedingungen der Serotoxinproduktion arbeitete. Es lagen aber schon zur Zeit seiner Publikation Mitteilungen vor, welche zu bestimmteren Folgerungen gelangt sind. Jobling und Petersen stellten sich Gemenge aus Bakterien-

emulsionen (*B. coli*, *B. typhi*, Staphylokokken), den zugehörigen Kaninchen immunsera und frischem Meerschweinchenserum her und bestimmten in jedem der drei Anteile den Gesamt-N und den gesamten, nichtkoagulablen N. Die Mischungen wurden bei 37° C unter Toluol gehalten, auf der Zentrifuge klar zentrifugiert und in überstehende Flüssigkeit und Bakterienbodensatz getrennt; der Gesamt-N der gewaschenen Bakterien war infolge der Bakteriolyse natürlich geringer geworden und die Differenz gegenüber den nativen Bakterien gab den Maßstab für den Umfang der Bakteriolyse. Dieser Abnahme des auf die Bakterien entfallenden Gesamt-N entsprach aber keine genügende (d. h. die Annahme einer Proteolyse rechtfertigende) Zunahme des nichtkoagulablen N in der überstehenden Flüssigkeit; vielmehr stimmte letztere mit dem a priori mit der Bakterienemulsion zugesetzten nichtkoagulablen N ziffernmäßig überein. Setzte man statt Immunserum plus Komplement Kochsalzlösung zu, so war die Zunahme des nichtkoagulablen N annähernd ebenso groß. Die eben angeführten Resultate bezogen sich auf eine ca. 16stündige Dauer der Bebrütung; wurde die Einwirkung von Komplement und Immunserum auf 4 Stunden abgekürzt, dann war die Zunahme des nichtkoagulablen N in der überstehenden Flüssigkeit so minimal, daß sie praktisch ganz vernachlässigt werden konnte. Während der Bakteriolyse findet daher nach Jobling und Petersen keine Zunahme des nichtkoagulablen N statt. Behandelt man Bakterien mit Komplement allein, dann werden sie nicht nur nicht verdaut, sondern gegen verdauende Fermente wie Trypsin noch resistenter. Jobling und Petersen halten ihre Befunde in Anbetracht der bekannten antitryptischen Eigenschaften der Blutsera für selbstverständlich.

F. G. Novy, de Kruif und R. L. Novy verwendeten ferner Trypanosomen zur Serotoxindarstellung. Sowohl Meerschweinchenserum als Rattenserum wird durch Kontakt mit verschiedenen pathogenen und nichtpathogenen Trypanosomen toxisch; doch eignet sich Rattenserum besser. Man kann lebende, tote, auf 60° C erhitzte, mehr oder weniger autolytierte Protozoen mit positivem Erfolge benützen und zwar vermag ein und dieselbe Trypanosomenmasse 20 Portionen Serum hintereinander giftig zu machen, ohne daß die Trypanosomen beim 20. Male eine Abschwächung ihrer Wirkung zeigen. Die Autoren halten es, auch wenn keine andere Tatsachen dafür sprechen würden, für gesichert, daß nur das Serum die Matrix des Giftes sein kann, aber nicht die zugefügten Mikroorganismen.

3. Es gibt keinen Beweis für die proteolytische Funktion des Komplementes.

4. Hirschfeld und Klingler vermuteten, daß es ein bestimmter Grad von Globulinfällung sei, welcher die Serumgiftigkeit bedingt und daß es daher gelingen könnte, Serum bloß „durch Globulinwirkung“, ohne Zusatz „irgendwelcher körperfremder Substanzen“ giftig zu machen. Da Bordet bekanntlich beobachtet hat, daß Sera bei ihrer Umwandlung in Serotoxin Trübungen zeigen, so war diese Ansicht der Nachprüfung wert und da weiters beim Schütteln verdünnter frischer Sera schon bei Zimmertemperatur, noch mehr aber bei Bruttemperatur die Serumglobuline unter Komplementschwund ausflocken, versuchte Loewit verdünnte und unverdünnte Meerschweinchen- und Pferdesera toxisch zu machen, indem er sie bis zur Trübung schüttelte. Pferdesera blieben ungiftig; die Meerschweinchensera bewirkten aber in 4 Fällen bei intravenös injizierten Meerschweinchen Blutdruckschwankungen und Verlangsamung der

Respiration, in 2 Fällen akuten Schocktod infolge ausgedehnter intravital entstandener Thrombosen. Die Todesursache war also anscheinend eine andere wie beim Serotoxinschock, bei dem man keine Gerinnsel im Blute findet (Novy und de Kruif). Immerhin ist die Erscheinung interessant und nicht damit erklärt, daß das ausgeflockte Globulin ähnlich wirkt wie intravenös injiziertes Kaolin (Loewit); hier dürfte es sich wohl eher um eine Entstehung von Gerinnungsfermenten handeln. Die injizierten Serummengen waren klein (1–3 ccm).

Jobling und Petersen extrahierten Meerschweinchensera 12 Stunden bis mehrere Tage mit Chloroform oder Äther und fanden sie dann in sehr kleinen Dosen für Meerschweinchen toxisch. Ebenso wie diese Extraktionen soll Jodieren des Serums wirken oder Ansäuern und wiederholtes Filtrieren durch Berkefeldkerzen. Nach Loewit erzielt man aber mit Jodserum gar keinen Effekt, Chloroform- und Äthersera rufen ausgedehnte intravaskuläre Thrombosen hervor und die angesäuerten und filtrierte Sera töten durch akutes Lungenödem. Die physiologischen Wirkungen sind somit untereinander ungleich und vom typischen Serotoxinschock symptomatologisch und pathologisch-anatomisch verschieden. Auch machte N. R. Smith aufmerksam, daß Jobling und Petersen die zugesetzten Narkotika vor der Injektion der Chloroform- und Äthersera nicht zur Gänze verjagten und daß schon die Rückstände derselben genügen, um die Toxizität aufzuklären.

Dagegen führt eine andere Versuchsanordnung zum Ziele. Verdünnt man das Serum normaler oder auch das Serum von (mit Eiereiweiß, Pferdeserum) sensibilisierten Ratten durch destilliertes Wasser, so wird die Verdünnung schon nach ganz kurzer Inkubation bei 37° C so toxisch, daß die Dosis letalis einer Menge von 0,5 ccm Serum entspricht. Unverdünntes Serum wird nicht giftig; Versuche mit variierten Mengenverhältnissen von Serum und Wasser ergaben, daß die Giftung bei geringerem Wasserzusatz (3 : 1) längere Zeit (32 Minuten) beansprucht, während stärkere Serumverdünnungen (7–10fache) schon nach 5 Minuten tödlich wirken.

Faßt man alle diese neueren Angaben mit den älteren Ergebnissen über den Mechanismus der Serotoxinbildung zusammen, so darf man behaupten, daß die Theorien vom Abbau der Kontaktsubstanzen („Vitroantigene“) durch Ambozeptor und Komplement (Friedberger) oder durch irgendwelche spezifische oder unspezifische Proteasen definitiv erledigt sind.

Die rein physikalischen Hypothesen führen das Giftigwerden der Sera entweder auf Adsorption zurück, durch welche bestimmte, die tatsächlich vorhandene Toxizität verdeckende Stoffe eliminiert werden (Ritz und Sachs) oder auf physikalische Zustandsänderungen der Sera wie Flockungen, Änderungen des Kolloidgeleichgewichtes usw. (Doerr, Kopaczewski und Mutermilch).

Das „Freilegen“ präformierter Gifte durch Adsorption antagonistischer Substanzen könnte nur dann als der ausschließliche Entstehungsmodus angenommen werden, wenn sich die Gegenwart eines Adsorbens als unentbehrlich herausstellen würde. Das scheint aber nicht der Fall zu sein, da einerseits völlig klare Peptonlösungen in Rattenserum Serotoxinbildung hervorrufen (F. G. Novy, de Kruif und F. O. Novy) und da andererseits auch die bloße Verdünnung mit destilliertem Wasser und das nachfolgende Erwärmen der verdünnten Sera auf 37° C für diesen Zweck ausreicht.

Die „Giftung durch Flockung“ gründet sich vor allem auf die bereits zitierte Beobachtung von Bordet, daß frisches Meerschweinchenserum beim Kontakt mit Agar gleichzeitig toxisch und trübe wird. Diese Angabe wurde von Kopaczewski und von Dold aufgegriffen. Beide meinen, daß die Serotoxine durch eine eigenartige Fällung der Serumeiweißkörper ihre schädlichen Eigenschaften gewinnen. Kopaczewski hält die Flockung für mizellar; sie läßt sich nach seinen Mitteilungen ultramikroskopisch nachweisen, ist nur in den „toxisch“ gewordenen Sera vorhanden und fehlt in den „ungiftig“ gebliebenen, wird durch elektronegative Zellen (Bakterien) oder elektronegative Kolloide erzeugt und wird von einer Erhöhung der Oberflächenspannung und einer Ladungsänderung der Serumglobuline begleitet. Vermindert man die Oberflächenspannung oder die Viskosität der Sera vor der Behandlung mit einem elektronegativen Gel, so tritt die Giftung nicht ein; solche Sera vermögen sich nicht in Serotoxin umzuwandeln. Dold hingegen schreibt den „klebrigen“ Flockungen der Serotoxine offenbar eine ganz andere Größenordnung zu; dieselben sind (konform der Angabe von Bordet) makroskopisch wahrzunehmen, treten aber im Agglutinoskop von Kuhn - Woithe besonders deutlich in Erscheinung („Seroskopie“). Allerdings läßt Dold die Möglichkeit offen, daß unter Umständen auch noch „Globulinvergrößerungen feineren Kalibers“, welche für die gewählte Beobachtungsmethode unsichtbar bleiben, auftreten. Dold konstatierte die Flockungen hauptsächlich bei der Digestion frischer Meerschweinchensera mit Bakterien, einer für Serotoxinbildung sehr geeigneten Versuchsanordnung, vermißte sie aber in Kombinationen, bei welchen Serotoxinbildung erfahrungsgemäß ausbleibt oder sehr inkonstant ist, wie z. B. bei Verwendung von inaktivem Meerschweinchenserum, bei der Behandlung von frischem Serum mit Kaolin. Die giftige Flockungsphase ist nach Dold transitorisch; die Aggregate bekommen ein größeres Korn und damit schwindet auch die Toxizität. Die Frage, warum die intravenöse Injektion der Serotoxine die Tiere schädigt, beantworteten Kopaczewski und Dold in analoger Art so, daß sie mechanische Störungen im Kreislauf annehmen, sei es nun, daß die Flocken die Kapillaren direkt obturieren oder sich nur auf das Wandendothel der Gefäße niederschlagen und den Kern für weitere Anlagerungen abgeben. Der Tod wäre also asphyktischer Natur und zum Teile durch Behinderung des Gasaustausches in der Lunge, zum Teile durch Störung der Gewebsatmung bedingt, Vorstellungen, die auch P. Schmidt entwickelt hat. Auch nach Schmidt wirkt das Serotoxin mechanisch, indem sich die in ihm enthaltenen, nicht ausschleuderbaren, ultramikroskopischen Partikel auf die Kapillarinnenwände niederschlagen und dort Beläge bilden, die nicht nur durch ihre einfache Zwischenschaltung, sondern auch durch ihr Adsorptionsvermögen für O und CO₂ die Gewebsatmung unterbrechen.

Dagegen haben Friedberger und Putter, sowie Friedberger und Konitzer Stellung genommen. In der ersten Arbeit verglichen sie das optische Verhalten und die Toxizität von frischen Meerschweinchen- und Pferdesera, die mit Bakterien digeriert worden waren; es ließ sich kein Zusammenhang feststellen, indem z. B. auch optisch leere Abgüsse akuten letalen Schock auslösten, während in verschiedenem Grade getrübe Sera unter Umständen unwirksam waren. Die zweite Publikation weist die mit der Auffassung von Dold und P. Schmidt schwer vereinbare Filtrierbarkeit der Serotoxine durch bakteriendichte Filter nach.

Die physikalisch-chemischen Hypothesen vindizieren den physikalischen Vorgängen (Adsorption, Flockung) nur die Bedeutung eines präparatorischen Prozesses, welcher durch Entfernung von Antifermenten (Jobling und Petersen, Bronfenbrenner, Bordet und Zunz, Pfeiffer und Jarisch) oder eines Gerinnungsfaktors, der Zytozymkinase (Hirschfeld und Klinger) den giftliefernden Eiweißabbau einleitet. Da die Kontaktstoffe als abbaufähige Substrate nach allem, was man bisher weiß, eo ipso nicht in Betracht kommen, so kann nur an eine Aufspaltung der Serumeiweißkörper durch unspezifische präexistente Proteasen gedacht werden (Bronfenbrenner, Bordet und Zunz, Jobling und Petersen). Dieses Kapitel wurde schon an anderer Stelle des Referates im Zusammenhange mit der Abderhalden-Reaktion eingehender erörtert. Hier möchte ich nur hervorheben, daß de Kruif und German auch diese Autodigestionstheorie ablehnen. Sie vermengten Ratten- und Meerschweinchensera mit 5%igem Agarhydrogel und konstatierten eine rapide Giftbildung; der Gehalt der Sera an aliphatischem Amino-N (bestimmt nach der Methode von Van Slyke) nahm aber ab¹⁾. Später allerdings stieg der Amino-N, aber nicht höher als in Kontrollen und der Anstieg wurde auch erst nach Eintritt der Toxizität nachweisbar. Ein analoges Absinken des Amino-N mit gleichzeitiger Zunahme der Toxizität zeigte ferner mit Inulin bei 37° gehaltenes Rattenserum oder Rattenserum, welches nach 6facher Verdünnung mit destilliertem Wasser bei 37° C digeriert wurde. Verdünnt man nicht normales Rattenserum, sondern das Serum von sensibilisierten Ratten mit destilliertem Wasser und bebrütet dasselbe, so nimmt der Amino-N nicht ab, sondern zu; das Serum der sensibilisierten Ratten wird dabei aber gerade so toxisch wie das der normalen. Es konnte somit weder bei den hier angeführten noch bei anderen Versuchen eine konstante Beziehung zwischen Serumautolyse und der Serotoxinbildung ermittelt werden; es bestand absolut kein Parallelismus, nicht in zeitlicher, nicht in quantitativer Hinsicht, ja nicht einmal im Sinne der gleichen Richtung.

De Kruif und German wollen überhaupt nicht zugeben, daß das Gift fermentativ aus atoischem Eiweiß entsteht. Sie erinnern, daß rohes (ungekochtes) Serum nach Bayliß durch Trypsin nur sehr langsam angegriffen wird, während die Serotoxine oft mit größter Geschwindigkeit entstehen. Das konzentrierteste Serotoxin, das überhaupt bisher dargestellt werden konnte, bekamen sie durch Bebrütung von einem Teil 5%iger Inulinsuspension mit zehn Teilen Rattenserum; nach 2¹/₂ Stunden langem Aufenthalt im Wasserbad von 38° C betrug die Dosis letalis minima 0,5 ccm, nach 7 Stunden 0,25, nach 30 Stunden 0,15 ccm, um von dieser Zeit an wieder ganz schwach (auf 0,2 ccm) abzufallen. Die graphische Darstellung des Giftungsprozesses hatte gar keine Ähnlichkeit mit tryptischen Eiweißspaltungen; die zeitlichen Verhältnisse der von de Kruif und German reproduzierten Kurve glichen vielmehr ganz auffällig der Spaltung von Harnstoff durch Urease, die ich mit Berger interferometrisch verfolgt habe.

F. G. Novy und seine Mitarbeiter, welche die Kritik der aufgestellten Hypothesen über die Serotoxine durch ihre zweifellos wertvollen Untersuchungen

¹⁾ Über die Ursache dieses Abfalls können die Autoren keine Aufklärung geben. Sie halten eine Adsorption von Aminosäuren durch den Agar für möglich, doch mißlang der effektive Nachweis dieses Vorganges.

sehr gefördert haben, sind mit positiven Angaben über ihre eigene Auffassung etwas zurückhaltender. Sie sprechen sich aber doch wenigstens in der Richtung deutlich aus, daß sie das Serotoxin nicht für einen physikalischen Zustand des Serums, sondern für ein chemisch definierbares Gift halten, und daß sie dasselbe mit dem Träger der Giftwirkungen identifizieren, welche man bei intravenösen Injektionen von Blut im Stadium der Koagulation beobachtet (Doerr, Moldovan, W. H. Schultz.) Die unmittelbare Ursache der Blutgerinnung ist das Auftreten eines Katalysators (des Fibrinfermentes), der mit dem Fibrinogen reagiert; so sei auch die direkte Ursache der Gerinnungstoxizität in einem ähnlichen Reaktionsbeschleuniger zu suchen, der auf einen sehr labilen Blutbestandteil wirkt und in demselben intramolekulare Umlagerungen mit Bildung tautomerer Modifikationen hervorruft. Als substantielles Ergebnis der Reaktion entstehen Gifte, die löslich sein müssen, da sie im abzentrifugierten, ganz frischen Serum vorhanden sind. Bei der Vitroproduktion der Serotoxine übernehmen die diversen Kontaksubstanzen (Agar, Bakterien, Präzipitate, Inulin, Trypanosomen) die Rolle des Katalysators.

Diese Identifizierung von Serotoxin und Gerinnungsgiftigkeit¹⁾, die sich vollständig an die von mir und meinem ehemaligen Mitarbeiter Moldovan vertretenen Vorstellungen anlehnt, wurde von de Kruif gestützt, indem er nachwies, daß die Geschwindigkeit, mit der beide Gifte entstehen, die gleiche ist, indem die Serotoxine nach den Experimenten von Novy und seinen Mitarbeitern weit rascher auftreten, als man bisher annahm, bei günstigen Bedingungen schon nach 1—2 Minuten. Dagegen ergaben sich nach anderen Richtungen Schwierigkeiten. Die Serotoxine sind relativ beständig; die Giftigkeit der Sera des Gerinnungsstadiums schwindet aber bald. Nun bietet de Kruif hierfür folgende Erklärung: Die Toxizität frischer, aus defibriniertem oder spontan koaguliertem Blut abgeschiedener Sera setzt sich aus zwei Komponenten zusammen, einer stabilen und einer labilen. Die stabile beruht auf dem Vorhandensein einer geringen Menge gelösten, mit dem Serotoxin identischen Giftes; diese behalten die Sera, die ja immer toxischer sind als Plasma, bei in Form der primären

¹⁾ Von ähnlichen Gesichtspunkten geleitet suchten Zunz und Geertruyden die Entstehung von Serotoxin aus Serum (infolge des Kontaktes mit Agar) durch gerinnungshemmende Stoffe zu beeinflussen. Zusatz von Hirudin (2 mg auf 7 ccm Serum) vor der Agarbehandlung setzte die Giftwirkung des Gemisches beträchtlich herab; auch nach dem Agarkontakt ist das Hirudin noch wirksam, aber erst nach sehr langer Zeit (mehreren Stunden). Hirudin, prophylaktisch intravenös eingespritzt, vermochte Meerschweinchen gegen die intravenös tödliche Agardosis zu schützen, falls ein Intervall von 3—8 Stunden eingehalten wurde; fand die Agarinjektion früher oder später statt, so war der Antagonismus des Hirudins gering oder gleich null. Wurde Plasma mit Hirudin oder Oxalat flüssig erhalten und dann mit Agar in Kontakt gebracht, so blieb das Hirudinplasma ungiftig, das Oxalatplasma erwies sich dagegen als stark toxisch; nicht alle gerinnungshemmenden Stoffe haben also den gleichen Effekt, vielmehr ist ein bestimmter Mechanismus der Gerinnungsbehinderung notwendig. — Es sei daran erinnert, daß zwischen Hirudin und Anaphylaxie kein Antagonismus besteht (Friedberger, Manwaring, Lesné und Dreyfus), ein Umstand, der gegen die Auffassung der Anaphylaxie als Vergiftung durch humoral entstandenes Serotoxin spricht; die Schutzwirkung, die neuerdings wieder de Waele, Zunz und Geertruyden auch bei der Anaphylaxie gesehen haben wollen, ist so minimal, daß sie ins Bereich der Fehlergrenzen fällt und für den Zusammenhang zwischen Anaphylaxie und Blutgerinnung irrelevant ist.

Serumtoxizität. Die labile ist auf den Gehalt an Katalysator zurückzuführen, der erst nach der Injektion in die Gefäße eines Tieres zur Auswirkung kommt, indem er *in vivo* neue Giftmengen erzeugt. Die Serotoxine besitzen von Haus aus nur den stabilen Faktor.

Der ungleiche Gehalt an Katalysator ist nach de Kruif auch dafür verantwortlich zu machen, daß frische Sera weit weniger stark wirken als das defibrinierte Blut, aus welchem sie gewonnen werden. In letzterem ist eben besonders viel Katalysator vorhanden, der im injizierten Tiere reichliche Mengen neuen Giftes produziert. Injiziert man daher weißen Ratten primär toxische Sera oder Serotoxin und transfundiert das Blut solcher Tiere normalen Meerschweinchen, so bleiben letztere glatt; wird hingegen den Ratten Gerinnungsblut in die Gefäße eingebracht, so kann ihr Blut bei den Meerschweinchen, denen es transfundiert wird, akut tödlichen Schock auslösen. Die Differenz ist nach de Kruif bei Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse so zu verstehen, daß man im ersten Falle ein bestimmtes Giftquantum einverleibt, welches bei der Transfusion nicht nachweisbar sein kann, weil es rasch aus dem Organismus verschwindet und überdies durch das Blut des injizierten Tieres zu stark verdünnt wird; im zweiten Falle bringt man nicht nur präformiertes Gift in die Gefäße, sondern Katalysator, es entstehen neue große Giftmassen, die auf das transfundierte Meerschweinchen *in statu nascendi* einwirken.

Ähnliche Überlegungen wollen Novy und de Kruif benützen, um sich über die Tatsache hinwegzuhelfen, daß weiße Ratten gegen Serotoxin, auch gegen 2—40fache Multipla der für Meerschweinchen einfach letalen Dosis ganz unempfindlich sind, während sie sich gegen die Gerinnungstoxizität des Blutes kaum anders verhalten als Meerschweinchen. Der im frischen defibrinierten Blut vorhandene Katalysator soll aus den großen Mengen Blut im Rattenorganismus so viel Serotoxin bilden, daß die relative Resistenz der Ratte gegen das Gift schließlich doch überwunden wird. Ich halte jedoch diese Erklärung nicht für befriedigend und sehe in dem so verschiedenen Verhalten der Ratte gegen Serotoxin und Gerinnungsblut ein ernstes Hindernis, die Hypothese von Novy und de Kruif zu akzeptieren.

e) Ist das Serotoxin das gesuchte anaphylaktische Gift?

Jeder Autor, der sich eine spezielle Vorstellung über die Natur und die Entstehung der Serotoxine gebildet hatte, versuchte auch in der Folge die Anaphylaxie auf analoge Art zu erklären d. h. das Serotoxin als Ursache der anaphylaktischen Erscheinungen hinzustellen. Je nach der Dehnbarkeit der Ansichten über die Genese des Serotoxins wurden dann noch andere am Menschen oder am Tiere beobachtete Erscheinungen miteinbezogen wie z. B. die Giftigkeit der Peptone, des Histamins, die Wirkungen des defibrinierten Blutes und der Organextrakte, die schockartigen Effekte nach intravasaler Injektion verschiedener Suspensionen (Kaolin, Stärkekleister, Bakterienemulsionen), endlich eine Unzahl von physiologischen und pathologischen, spontan auftretenden Zuständen des Menschen. Es genügte vielfach, daß überhaupt eine Beziehung, eine Analogie bestand; ob diese Beziehung nur sehr lose war oder sich auf das Wesen oder — da das Wesen ja nicht bekannt ist — auf die Bedingungen der Anaphylaxie und der Serotoxinproduktion erstreckte, wurde zum Teile wenig beachtet.

Solange man daran festhalten durfte, daß das Serotoxin in vitro aus Präzipitinogen, Präzipitin und Komplement entsteht, war es auch erlaubt, den Konnex mit der Anaphylaxie für wahrscheinlich anzusehen, speziell wenn sich der im anaphylaktischen Schock auftretende Komplementschwund als konstant und eindeutig erwiesen hätte. Wie ich in meinem letzten Bericht ausführte und wie auch die neueren, hier wiedergegebenen experimentellen Ergebnisse lehren, hat sich in beiden Beziehungen eine derartige Fülle von widersprechenden Tatsachen ergeben, daß jede Relation von Serotoxin und Anaphylaxie im Sinne des von Friedberger angenommenen Antigenabbaues durch Ambozeptorkomplement absolut ausgeschlossen erscheint. Abgesehen von allen anderen Momenten hat neuerlich auch noch Oluf Thomsen nachgewiesen, daß der Komplementschwund im Schock weder bei aktiver noch bei passiver Anaphylaxie konstant ist und seiner Intensität nach der Schwere der anaphylaktischen Reaktion nicht parallel geht; diese Feststellungen kann man allerdings nur dann machen, wenn man statt der bisher üblichen, fehlerhaften Wertbestimmung des Komplementes andere, richtige Methoden der Komplementtitration anwendet. Interessanter und wichtiger als diese Widerlegung der ohnehin unhaltbaren Hypothese vom Antigenzerfall durch Komplementwirkung erscheinen aber die positiven Angaben über die Bedingungen des Komplementschwundes, weil sie neue Belege für die zelluläre Theorie des anaphylaktischen Schocks repräsentieren. Nach Thomsen hängt der Komplementverbrauch bei anaphylaktisch reagierenden Tieren davon ab, wieviel freier Antikörper im Blute vorhanden ist; gerade diese Antikörperquote ist aber für den Grad der Hypersensibilität der Meerschweinchen irrelevant. Für die Stärke der Überempfindlichkeit kommt nur der zellständige Antikörper in Betracht und es fragt sich, ob in die Reaktion dieses Antikörperanteiles mit dem reinjizierten Antigen das Komplement eingeht oder nicht. Nun wußte man schon lange, daß der Komplementschwund bei aktiver Anaphylaxie weniger ausgeprägt ist als bei passiver, hatte aber für diese Differenz keine befriedigende Erklärung. Thomsen bringt Licht in diese Verhältnisse. Sensibilisierte er Meerschweinchen mit einer einzigen sehr kleinen Antigendosis, so war der Komplementschwund im Schock relativ gering oder fehlte auch ganz, konform der Beobachtung, daß die Tiere nach dieser Art der aktiven Präparierung zwar hypersensibel werden, aber keinen oder nur wenig Antikörper in ihr Blutplasma abstoßen. Wurden dagegen die Meerschweinchen wiederholt mit größeren Antigendosen sensibilisiert, dann traten in ihrem Blute Präzipitine auf und der Komplementschwund erreichte bedeutende Grade. Bei passiv präparierten Meerschweinchen schien der Komplementschwund von der Menge des freibleibenden Antikörpers abzuhängen. Thomsen betont sehr richtig, daß keine Beweise für die Annahme vorliegen, daß der Komplementschwund überhaupt in vivo vor sich geht; bei den bisher benützten Methoden seines Nachweises kann die Möglichkeit, daß er erst in vitro erfolgt, nicht in Abrede gestellt werden. Aber selbst wenn sich die Reduktion des Komplementtiters in vivo im Organismus des anaphylaktisch reagierenden Tieres vollzöge, würden die Mitteilungen von Thomsen, die man sorgfältig nachprüfen und erweitern sollte, ihre eminente Bedeutung bewahren. Es erhellt aus ihnen — falls sie in allen Punkten bestätigt werden sollten —, daß sich das Geschehen im anaphylaktischen Schock tatsächlich auf eine zellständige Reaktion zwischen Präzipitinogen und Präzipitin reduziert, an welcher das Blut des

reagierenden Tieres nicht partizipiert, da sich so labile Komponenten wie das Komplement nicht einmal quantitativ zu ändern brauchen. Mit Rücksicht auf den von Doerr und Berger wahrscheinlich gemachten rein physikalischen Charakter der Präzipitation und die längst bekannte Tatsache, daß kein Antikörper sein Antigen chemisch angreift (J. Bordet), sehe ich keine Möglichkeit vor mir, über den parenteralen Eiweißabbau oder über die Entstehung von Giften aus dem Blute der reagierenden Tiere zu einer die Tatsachen befriedigenden Lösung des Anaphylaxieproblems zu gelangen.

In dieser Überzeugung vermögen mich auch die Behauptungen nicht zu erschüttern, es sei die Darstellung von Serotoxin *in vivo* gelungen und die dabei beobachteten Erscheinungen würden in allen Belangen dem anaphylaktischen Schock gleichen. Bordet, Novy und de Kruif, Zunz fanden unabhängig voneinander, daß Agar nicht nur *in vitro* Serotoxin bildet, sondern Meerschweinchen bei intravenöser Injektion unter typischen Symptomen und mit dem charakteristischen Sektionsbefund akut tötet. An anderer Stelle habe ich die Untersuchungen von Hanzlik und Karsner zitiert, denen zufolge Agarsol ein mächtiges Hämagglutinin ist, welches die Tiere einfach durch Embolisierung der Lungengefäße tötet; die Lungenkapillaren werden durch Agarpfropfe und zusammengebackene Erythrozyten obturiert. Es ist dann auch nicht weiter auffällig, daß das Blut der im Agarschock befindlichen Tiere auf andere normale tranfundiert, schädigend einwirkt und daß Meerschweinchen bei Einleitung solchen Blutes in ihre Gefäße akut eingehen. Im Blute des mit Agar intravenös injizierten Tieres setzt eben ein Gerinnungsprozeß ein und daß das Blut in solcher Phase eine Noxe darstellt, ist uns bekannt; daß aber die „Toxizität“ des Gerinnungsblutes auf Serotoxinbildung beruht, müßte erst sichergestellt werden. Vorläufig ist das, wie gezeigt werden konnte, nicht der Fall, da neben anderen Bedenken auch das gegensätzliche Verhalten der Ratte gegen Serotoxin und Gerinnungsgift einer Identifizierung beider widerstrebt. Experimente wie die angeführten, kann man zweifellos mit jeder Substanz ausführen, welche intravenös injiziert, Gerinnungsvorgänge einleitet, die bei genügender Ausdehnung und Lokalisation den akuten „schockartigen“ Tod zur Folge haben müssen. Die Zahl dieser Stoffe ist sicher sehr groß; man kann wohl annehmen, daß jede blutfremde Substanz in die Zirkulation gebracht, den intakten, nicht gerinnungsfähigen Zustand des Blutes gefährdet und die Tendenz zur Gerinnung erhöht; ist der Einfluß hinreichend intensiv, dann muß sich das abspielen, was Widal und seine Mitarbeiter auch als „*crise hémoclasique*“ bezeichnen.

Novy und de Kruif weisen darauf hin, daß die Empfindlichkeit der verschiedenen Tierspezies für anaphylaktische Vorgänge, für die *in vitro* dargestellten Serotoxine und für die „Toxizität“ des intravenös injizierten Agars annähernd parallel geht. Das Meerschweinchen ist gegen alle drei Noxen sehr wenig widerstandsfähig; die tödliche Agardosis beträgt bei geeignetem physikalischem Zustand des Agars 9,4 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Beim Kaninchen braucht man, um akuten Schock zu erzielen, 16,6 mg, bei der Ratte 27–80 mg. Sehr wenig resistent erwiesen sich auch Pferde, welche schon auf 10–40 mg (ca. 0,03 mg pro Kilogramm Körpergewicht) heftigsten Schock bekamen, den aber Boquet schon auf Grund des klinischen Bildes nicht auf die Entstehung von Giften, sondern auf mechanische Zirkulationshindernisse

zurückführt. Solche Parallelismen sind von geringer Bedeutung, solange ihre Ursache nicht zutage tritt; für das Histamin liegen ja die Verhältnisse ganz ähnlich.

Den gegen alle humoralen „Gifttheorien“ erhobenen Einwand, daß der Nachweis eines anaphylaktischen Giftes im Blute der reagierenden Tiere bisher nicht geglückt sei, suchen Novy und de Kruif zu entkräften. Sie sensibilisierten Meerschweinchen aktiv mit großen Dosen Pferdeserum oder Eiereiweiß, reinjizierten dieselben intravenös mit gleichfalls großen Mengen der genannten Antigene und fanden nun, daß das Blut der im Schock stehenden Tiere bei der Transfusion auf normale Meerschweinchen giftig wirkt und in Quantitäten von 2 oder mehr Kubikzentimetern akut tödlichen Schock erzeugt. Dabei fiel es den Autoren jedoch auf, daß derartige Experimente besser gelangen, wenn der Spender mit Eiereiweiß als wenn er mit Pferdeserum präpariert war, während man bekanntlich anaphylaktische Experimente mit beiden Stoffen gleich gut ausführen kann; sie geben hierfür keine andere Erklärung als die, daß Eiereiweiß für Meerschweinchen „artfremder“ sei als Pferdeserum, was jedoch die gefundene Differenz nicht abschwächt. Ferner hebt Coca hervor, daß Novy und de Kruif ihre Meerschweinchen mit sehr großen Antigendosen sensibilisierten und reinjizierten (1–2 ccm Eiereiweiß oder Pferdeserum); da die amerikanischen Experimentatoren jede Entstehung von Giften aus dem Antigen für ausgeschlossen halten, ist nicht einzusehen, warum sie mit so hohen Multipla jener Mengen operierten, welche für die Auslösung eines tödlichen Schocks bei gut sensibilisierten Meerschweinchen ausreichen. Sollten solche enorme Antigenquantitäten für die Versuchsanordnung von Novy und de Kruif notwendig sein und sollte sich die Toxizität des transfundierten Blutes unter den gewöhnlichen quantitativen Bedingungen des anaphylaktischen Schocks nicht einstellen, dann würde es Coca für wahrscheinlich halten, daß diese Giftung des Blutes ähnlich wie der Komplementschwund ein akzidentelles Phänomen darstellt, welches bei der Anaphylaxie ebensogut vorkommen wie fehlen kann. Das ist auch meine Ansicht. Wenn das Blut im Schock bisweilen mehr, bisweilen weniger seine Gerinnungstendenz ändert, dann kann es natürlich auch wie jedes Blut in dieser Phase toxisch werden, bald stärker bald schwächer; das bedeutet aber nicht, daß die Blutveränderung Ursache des Schocks ist, sie kann auch die Folge der anaphylaktischen Reaktion sein, eine Folge, welche von der Beteiligung der Leber abhängt und neben der beim Meerschweinchen weit wichtigeren Kontraktion der Bronchialmuskulatur einherläuft.

Coca bemängelt endlich einzelne Details der Versuchsanordnungen von Novy und de Kruif. Das Transfusionsblut wurde nämlich dem Spender durch Herzpunktion mit einer Spritze entzogen und dem Empfänger direkt in die Jugularis injiziert. Die Zeit, welche vom Moment der Antigenzufuhr beim sensibilisierten Spender bis zur Einverleibung des Blutes in die Gefäßbahn des Empfängers verstrich („total time“) setzte sich somit aus zwei Teilen zusammen: 1. aus der Zeit zwischen Antigeninjektion und Herzpunktion und 2. aus dem Intervall zwischen Herzpunktion und eigentlicher Transfusion oder auch der Zeit, welche das aspirierte Blut in der Spritze verweilte („transfer time“). Dieser zweite Anteil mußte so kurz als möglich gehalten werden, da sonst eine Giftung des Blutes durch extravasale Gerinnung eintreten konnte. In der Tat überzeugten sich Novy und de Kruif selbst, daß auch Blut normaler Meerschweinchen

tödlich wirkte, wenn es in der Menge von 5 ccm nach 3 Minuten langem Verweilen in der Spritze Tieren von 200 g in die Drosselvene injiziert wurde. Nun fanden die Autoren, daß bei Einhaltung der bezeichneten Vorsichtsmaßregel das Blut des Spenders (Meerschweinchen von 500—700 g) selbst in Dosen von 5—10 ccm unwirksam war, wenn seit der Antigeninjektion nur 2 Minuten 5 Sekunden bis 2 Minuten 40 Sekunden verstrichen; daß aber 2—3 ccm typischen Schock auslösten, wenn das Intervall zwischen Antigeninjektion beim Spender und intravenöser Einverleibung beim Empfänger auf 4 Minuten 55 Sekunden bis 5 Minuten 3 Sekunden anwuchs. Diese hier zitierten Ziffern beziehen sich auf die nach Novy und de Kruif beweisenden Versuche mit Eiereiweiß als Antigen; sie hätten aber nur dann Bedeutung, wenn wirklich kein anderer Faktor als die seit der Antigeninjektion verstrichene Zeit geändert worden wäre. In Wirklichkeit aber zeigen die Protokolle, daß die Übertragungszeit überall dort, wo kein Effekt zustande kam, kurz (1 Minute 40 Sekunden) war, in den Fällen, wo Schock erzielt wurde, dagegen 2 Minuten 25 Sekunden bis 2½ Minuten betrug, sich also der Grenze, wo auch das Blut normaler Meerschweinchen durch extravaskuläre Gerinnung giftig wird, bedenklich näherte. In den Experimenten mit Pferdeserum aber wurde diese Grenze direkt überschritten, indem das Transfusionsblut gerade bei den positiven Versuchen 3—4½ Minuten in der Spritze verweilte. Endlich war offenbar in manchen Experimenten (wie das die Autoren auch andeuten) zwischen die Antigeninjektion und die Herzpunktion der Tod des Spenders eingeschaltet, der neue, von der Antigeninjektion unabhängige Steigerungen der Gerinnungstoxizität bedingen konnte. Es fehlen somit mehrfache Kontrollen; Coca faßt diese technischen Einwände in die Forderung zusammen, daß folgendes Kontrollexperiment nötig gewesen wäre: Sensibilisierung eines großen Meerschweinchens mit 1,0 ccm Pferdeserum, Reinjektion mit 1,0 ccm Eiereiweiß, Tötung des Tieres nach 3 Minuten, einige Zeit darauf Herzpunktion und Transfusion in ein normales Tier. Ein negatives Ergebnis würde die Deutung von Novy und de Kruif stützen, ein positives würde sie hinfällig machen. Meines Erachtens sollte man die von Novy und de Kruif benützte Transfusionstechnik überhaupt nicht anwenden; die Einschaltung extravasaler Blutveränderungen ist jedenfalls eine Fehlerquelle, wenn man den Nachweis intravasaler Prozesse beabsichtigt; und nach dem Schocktod der Spender darf natürlich das Blut auch nicht entnommen werden, wenn man intravitale Vorgänge studieren will.

Die Entstehung von „Blutgiften“ im Schock des Meerschweinchens erscheint daher durch Novy und de Kruif nicht bewiesen, womit auch ihre Ansichten über den Konnex von Serotoxin und Anaphylaxie die wesentlichste Stütze verlieren. Sie halten den anaphylaktischen Schock für den Ausdruck einer Serotoxin(Anaphylatoxin-)bildung in vivo, wobei die Spezifität des Vorganges eben nur darin bestehen soll, daß durch die Vereinigung von Antigen und Antikörper der Katalysator entsteht, der das Blutplasma resp. die Plasmaproteine durch einen der Gerinnung ähnlichen Prozeß in Gifte umsetzt. Die Giftbildung selbst wäre daher nicht mehr spezifisch; ebensowenig wäre das Antigen als Matrix des Giftes zu betrachten. Spezifisch ist nach Novy und de Kruif bei der Anaphylaxie nur der Mechanismus, der den Katalysator liefert; doch kann sich letzterer ebensogut durch unspezifische Einflüsse (Injektion von Agar usw.) bilden.

Übrigens hat auch Weil versucht, die Entstehung des anaphylaktischen Giftes zu erweisen, indem er das Blut von Hunden, welche sich in der letzten Phase des anaphylaktischen Schocks befanden oder schon verend^t waren, normalen (kleineren) Hunden transfundierte und zwar so, daß das Blut des Empfängers durch ein gleiches oder größeres Volum Spenderblut substituiert wurde. Doch blieb der Schock beim Empfänger aus.

So gelangt man zur Einsicht, daß auch diese Variante der humoralen Theorie, die eine experimentelle Wiederbelebung früherer, von Nolf und Doerr entwickelter Ideen über die mögliche kausale Rolle der Blutgerinnung bei der Anaphylaxie darstellt, nicht zur Reife und zur befriedigenden Durchbildung gediehen ist.

X. Schlußwort.

Ich habe mich, meiner eingangs geäußerten Absicht entsprechend, bemüht, dem Leser einen Überblick über jene Fortschritte der Anaphylaxieforschung zu verschaffen, welche seit meinem letzten Berichte erzielt worden sind. Bei der Zahl und dem Umfang der Arbeiten, welche in dieser fast siebenjährigen Periode veröffentlicht wurden, mußte ich auf Vollständigkeit notgedrungen verzichten und so mag meine Darstellung in manchem Belange Lücken aufweisen. Die Neuerungen in der Technik des anaphylaktischen Experimentes wurden jedoch ausführlich genug behandelt, um die in der alten Methodik steckenden Fehlerquellen aufzudecken und zu ihrer Vermeidung pro futuro das beitragen, was mit den Mitteln einer kritischen Berichterstattung möglich ist. Überhaupt hielt ich es für meine Aufgabe, das Experiment, die Fragestellung, die seiner Ausführung zugrunde lag, seine Resultate und ihre Interpretation so weit es nur anging, in den Vordergrund der Betrachtungen zu rücken; die vielen neu entstandenen Theorien über das Wesen der Anaphylaxie und über die Beziehungen des Phänomens zur Gesamtpathologie wurden nur zum Teile und ausschließlich im Zusammenhang mit experimentellen Ergebnissen erörtert. Die Motive für dieses Vorgehen waren doppelter Art. Einmal hat das Experiment wirklich einen Aufschwung genommen. Die Einsicht in die komplexe Natur der bisher benützten Antigene und der ihnen entsprechenden Antikörper, die Vervollkommnung der Messung anaphylaktischer Prozesse und ihrer Reaktionskomponenten, die Erkenntnis des Einflusses besonderer Reinjektionsmethoden, die ausgedehntere Verwendung isolierter Organe, der Ausbau der Analyse des Präzipitationsphänomens durch den anaphylaktischen Versuch (Doerr und Moldovan) und durch das Interferometer (P. Hirsch), die Versuche von Forßmann über „umgekehrte Anaphylaxie“ und die Untersuchungen über die Natur und die Entstehungsbedingungen der Serotoxine (Novy und de Kruif, Bordet, Bronfenbrenner, Kopaczewski, Jobling und Petersen) haben unser technisches Können und unser tatsächliches Wissen bereichert und Anregung zu weiterer Arbeit in Fülle gegeben.

Die Leistungen auf dem Gebiete der Hypothesenbildung sind weniger imponierend. Sie laufen fast ausnahmslos darauf hinaus, die aus früherer Zeit stammenden, die Gesamtheit der anaphylaktischen Phänomene umspannenden Erklärungsversuche in Bruchstücke zu zerlegen, diese Fragmente in den verschiedensten Kombinationen wieder zusammenzufügen und auf diesem eklektischen

Wege zu Ideenkombinationen zu gelangen, welche mit einer größeren Zahl von Tatsachen übereinstimmen. Es sind dann immer wieder die gleichen, wohl-bekannteren Elemente, die den Kern solcher oft mit viel Präention vorgetragener Ansichten bilden: die Lehre vom anaphylaktischen Gift, der parenterale Eiweißabbau, die Gerinnungstoxizität des Blutes, die Vorstellung von physikalischen Störungen (Präzipitationen) im Blute usw. Keine der „neuen“ Hypothesen befriedigt die Fundamentaltatsachen des aktiv und passiv anaphylaktischen Experimentes besser als eine der früheren; sie müssen alle zugestehen, daß sie in dem oder jenem Punkte versagen, oder sie müssen sich über bestehende Widersprüche einfach hinwegsetzen. Als Arbeitshypothesen haben sich die späteren Erklärungsversuche nicht bewährt; sieht man genauer zu, so floß das ganze produktive Schaffen aus alten Quellen. Und so glaubte ich hier kürzer sein zu dürfen.

Damit soll über die Bestrebungen, die aus der Blütezeit der Anaphylaxieforschung stammenden einheitlichen Theorien zu fusionieren, durchaus nicht der Stab gebrochen werden; ich wollte nur betonen, daß die Art, wie man bisher dabei zu Werke ging, zu keiner Lösung führte, welche man als eine genügende Anpassung an das allgemeine Niveau der pathologischen Physiologie unserer Epoche betrachten kann und bei der man mit beruhigtem Kausalitätsbedürfnis eine Zeitlang verharren dürfte. Daß aber eine solche Lösung von mehreren Hypothesen, die sich in ihrer gegenwärtigen Gestalt zum Teile gegenseitig auszuschließen scheinen, gewisse Phänomene und Auffassungen übernehmen wird, ist bis zu einem gewissen Grade wahrscheinlich. Erst der Besitz gefestigter und mit allen bekanntesten Tatsachenkomplexen vereinbarer Ansichten wird das Urteil ermöglichen, ob und in welchem Ausmaße die einzelnen jetzt führenden Autoren zum Endresultat beigetragen haben. Von diesem Standpunkt aus sei manche kritische Bemerkung dieser analytischen Untersuchung gewertet.

Wie die Dinge liegen, muß dem Gedanken an Zellreizung oder Zellschädigung durch physikalische Prozesse im Protoplasma der Zellen oder an der Oberfläche der Zellmembran die meiste Berechtigung zugestanden werden, während die Lehre vom parenteralen Eiweißabbau und vom giftigen Eiweißspaltprodukt immer mehr an Terrain einbüßt. Mit der Gerinnungstheorie sind dagegen physikalische Veränderungen nicht inkompatibel, um so weniger, als die Blutkoagulation selbst ein physikalisches Phänomen sein dürfte oder doch wenigstens durch rein physikalische Agenzien (Kontakte mit den fremden Oberflächen, entstehende Flockungen) hervorgerufen werden kann. Daß Gerinnungsblut ähnlich wirkt wie die anaphylaktische Noxe (Moldovan, Doerr und Moldovan) und daß sich die Gerinnungskonstanten des Blutes im Schock ändern, waren allerdings zwei Beziehungen, die ebensowenig weiterhalfen, wie die Erzeugung des Schocks durch alle möglichen, intravenös injizierten feindispersen und stark adsorbierenden Stoffe (hämoklastische, kolloidoklastische Substanzen Widals); es fehlte das Bindeglied zur Zellständigkeit der anaphylaktischen Antigenantikörperreaktionen. In diese Lücke plaziert sich aber jetzt Rieckenbergs interessante Beobachtung über die spezifische Auslösung von Gerinnungserrscheinungen an der Oberfläche von Trypanosomen, die in antikörperhaltiges Blut geraten. Da haben wir den Übergang von Plasma in Serum an der Oberfläche von Zellen, in denen eine Komponente der Antigenantikörperreaktion lokalisiert ist, die zellständige Blutkoagulation als Folge des plötzlichen Zusam-

menstoßens von Antigen und Antikörper im Niveau der Zellmembran; hier findet auch das „Anaphylatoxin“, allerdings nicht mehr in der ursprünglichen Konzeption, sondern als „Serotoxin“ einen Platz in der Reihe der Überlegungen. Die aktive und passive Anaphylaxie repräsentiert allerdings kein vollkommenes Spiegelbild der Versuchsanordnung von Rieckenberg, wohl aber die „umgekehrte Anaphylaxie“ (Forßmann, Doerr), die durch ihre serologischen Bedingungen nicht minder wie durch ihre Pathogenese die engsten Beziehungen zur klassischen Anaphylaxie besitzt. Dieser Weg ließe sich vielleicht weiter verfolgen und könnte auch manche Gegensätze der humoralen und zellulären Theorie einebnen, speziell wenn sich die Endothelzellen als Sitz der Antigenantikörperreaktion herausstellen sollten. Empfehlen wird es sich zweifellos, bei Vitroversuchen nicht immer nur mit „Immuneserum“, „Komplement“ usw. zu arbeiten, also mit Faktoren, die im anaphylaktisch reagierenden Organismus gar nicht oder nicht in dieser Form auftreten, sondern mit antikörperhaltigem Blut (Rieckenberg) und mit Zellen, denen man wie den Endothelien bisher wenig Beachtung geschenkt hat. Das liegt indes noch im Felde der Zukunft.

Der gegenwärtige Stand der Lehre von der Anaphylaxie läßt sich in folgende Schlußsätze zusammenfassen:

1. Den anaphylaktischen Vorgängen liegt eine Antigenantikörperreaktion zugrunde.

2. Die Anaphylaktogene sind durchwegs Präzipitinogene, die anaphylaktischen Antikörper Präzipitine. Native Sera, rohes Eiereiweiß, Milch usw. sind keine einheitlichen Anaphylaktogene, sondern Antigengemenge; die mit ihnen hergestellten Immunesera enthalten dementsprechend mehrere Antikörper (Dale und Hartley, Doerr und Berger, Wells und Osborne). Die älteren Versuchsergebnisse wären daher, soweit ihre Richtigkeit von der Einheitlichkeit der verwendeten Antigene und Antikörper beeinflußt werden konnte, erneut zu überprüfen, neue Experimente nurmehr mit einheitlichen Anaphylaktogenen auszuführen.

3. Bei der Vitroreaktion zwischen Präzipitinogen und Präzipitin lassen sich chemische Vorgänge mit Hilfe des Interferometers nicht nachweisen (Doerr und Berger).

4. Die Beteiligung des „Komplementes“ am anaphylaktischen Schock ist nicht sichergestellt. Sollte der beobachtete „Komplementschwund“ intravital zustande kommen, was erst zu erweisen wäre, so hätte er für die Genese der anaphylaktischen Symptome keine Bedeutung; denn er kann bei Meerschweinchen, die mit kleinen Antigen Dosen aktiv präpariert wurden, ganz fehlen (Thomsen). „Komplement“ ist keine Protease; insbesondere vermag es das Reaktionsprodukt zwischen Präzipitinogen und Präzipitin, das spezifische Präzipitat, nicht anzugreifen (Landsteiner und Lampl, Bronfenbrenner, de Waele, Jobling und Petersen, Bordet und Zunz). Die Theorie von der Entstehung eines anaphylaktischen Giftes durch Abbau des Eiweißantigens mittels Ambozeptoren und Komplement zu toxischen Spaltprodukten (Friedberger) läßt sich nicht mehr aufrecht erhalten, da die Zahl der Tatsachen, mit denen sie unvereinbar ist, zu groß geworden.

5. Eine ansehnliche Reihe von Beobachtungen und Versuchsergebnissen läßt sich gegenwärtig nur unter der einen Voraussetzung verstehen, daß die

Reaktion zwischen Antigen und Antigenkörper an bestimmten fixen Gewebszellen abläuft. Hingegen konnte der einwandfreie Nachweis einer humoralen, im Blute stattfindenden Antigenantikörperreaktion als Ursache des anaphylaktischen Schocks nicht erbracht werden.

6. Aus den beiden sub 5) angeführten Prämissen folgt, daß nicht die Antigenantikörperreaktion als solche den Organismus schädigt, sondern lediglich die Lokalisation der einen Reaktionskomponente (des Antikörpers) in gewissen Gewebsparenchymen.

7. Eine Stütze erfährt diese zelluläre Theorie des anaphylaktischen Schocks durch die sogenannte „umgekehrte Anaphylaxie“ (Forßmann und Hintze, Doerr und Moldovan, Doerr und R. Pick). Bei dieser Versuchsanordnung handelt es sich gleichfalls um eine Antigenantikörperreaktion mit einer zellständigen Reaktionskomponente; ihre Resultate gleichen in physiologischer Hinsicht der Anaphylaxie bis auf ein einziges, unaufgeklärtes Detail (das zerebellare Syndrom) in aller Belangen. Gleichheit der Wirkung allein gestattet keine Aussage über Identität der Ursachen (Doerr, Auer); hier trifft indes Gleichheit der Wirkung mit weitgehender Analogie der Wirkungsbedingungen zusammen und in diesem Lichte betrachtet darf die gesicherte Zellständigkeit der „umgekehrten Anaphylaxie“ als Beweis für die Zellständigkeit der anaphylaktischen Antigenantikörperreaktion gewertet werden.

8. Die Existenz eines anaphylaktischen Giftes ist eine unbewiesene und in Anbetracht der hohen Wahrscheinlichkeit einer zellständigen Reaktion auch überflüssige Hypothese (Doerr, Besredka). Spielt sich die Reaktion zwischen Präzipitin und Präzipitinogen an oder in Zellen ab, so reicht das physikalische Geschehen aus, um die Zellreizung resp. Zellschädigung zu erklären.

9. Da die physikalischen Folgen der Reaktion zwischen Antigen und Antikörper immer die gleichen und von der chemischen Struktur (Spezifität) der Antigene unabhängig sind, muß der anaphylaktische Symptomenkomplex stets dasselbe Gepräge haben, gleichgültig durch welches Antigen er ausgelöst wird. Der Widerspruch zwischen der Notwendigkeit der bestimmten Struktur des schockauslösenden Antigens und der Unabhängigkeit der Schocksymptome von dieser Struktur erscheint damit behoben. (Die Erklärung durch Abbau der verschiedenen Antigene zu einem identischen Gift nimmt auf die chemische Zusammensetzung der bekannten Anaphylaktogene und auf die quantitativen Bedingungen des anaphylaktischen Experimentes keine Rücksicht.)

10. Bei der gleichen Tierart wechseln die Symptome je nach der physiologischen Dignität der Zellen, an welchen man die Antigenantikörperreaktion ablaufen läßt und je nach der Intensität und Dauer dieser Reaktion.

11. Bei verschiedenen Tierarten differieren die anaphylaktischen Symptome auch bei gleicher (intravenöser) Reinjektion des Antigens nach Maßgabe der Unterschiede im anatomischen Bau und in den physiologischen Funktionen der Organe. Zwischen Meerschweinchen, Kaninchen und Hund bestehen große Differenzen der anaphylaktischen Reaktionsweise; zwischen anderen Tierespezies sind sie weniger deutlich ausgeprägt.

12. Es gibt Tierespezies, welche sich weder aktiv noch passiv anaphylaktisch machen lassen (Affen, Ratten); die Ursache muß genauer untersucht werden,

da sie wahrscheinlich Aufschlüsse über den Mechanismus der Anaphylaxie liefern dürfte. Daß in diese Gruppe, wie Coca behauptet, der Mensch gehört, muß als äußerst zweifelhaft, ja als direkt unwahrscheinlich bezeichnet werden.

13. Die zelluläre Theorie der Anaphylaxie eröffnet das Verständnis für die mannigfachen Analogien zwischen Anaphylaxie, Idiosynkrasien und Tuberkulinüberempfindlichkeit. Alle drei Arten von Hyperreaktionen können durch primär atoxische Stoffe ausgelöst werden; in allen drei Fällen muß der auslösende Stoff eine besondere Struktur haben, ohne daß diese Struktur auf die Art der krankhaften Störungen Einfluß nimmt; bei allen sind Desensibilisierungen durch systematische Zufuhr des auslösenden Stoffes möglich und bei allen kann eine Reaktion zwischen dem auslösenden Stoff und einer zellständigen Komponente als Ursache angenommen werden, welche zur Zellschädigung führt. Anaphylaxie und Tuberkulinüberempfindlichkeit werden durch Masern gleichartig beeinflußt; von der Idiosynkrasie ist hierüber noch nichts bekannt. Die drei Phänomene sind vorläufig auseinanderzuhalten, aber als koordinierte Reaktionstypen zu betrachten.

14. Der Zusammenhang zwischen Serotoxin und Anaphylaxie ist nicht klar gestellt. Es könnte ein Konnex bestehen, doch fehlen derzeit alle sicheren Anhaltspunkte. Die Serotoxine bilden sich unter Bedingungen, die für den anaphylaktischen Schock gar nicht in Betracht kommen.

15. Die Natur und Entstehungsart der Serotoxine ist unbekannt. Wir wissen nur, daß sie nicht aus den Kontaktsubstanzen durch fermentative Spaltung derselben gebildet werden; die Kontaktsubstanzen müssen keine Eiweißkörper sein und selbst wenn sie N-haltige Stoffe sind, werden sie nicht „abgebaut“. Die Matrix der Serotoxine kann somit nur im Serum liegen.

Literatur.

1. Abderhalden, E., Weitere Studien über das Wesen der sogenannten Abderhaldenschen Reaktion. *Fermentforschung* 1921, 4, S. 338.
2. — Ergänzungen zu der Arbeit „Gibt es Abwehrfermente gegen Polysaccharide“ von E. Herzfeld und R. Klinger. *Biochem Zeitschr.* 1921, 117, S. 161.
3. — Der körper-, blut- und zellfremde Zustand. *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* 1920, 185, S. 322.
4. — und Weil, A., Versuche über das Wesen der Anaphylaxie. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem.* 1920, 109, S. 289.
5. Abel, J. und Macht, D. J., Histamine and pituitary extract. *Journ. pharmacol. a. exp. therap.* 1919, 14, S. 279.
6. — und Nagayama, Histamine in extracts of the posterior lobe of the pituitary and experiments with the pressor constituent. *Journ. pharmacol. a. exp. therapeut.* 1920, 15, S. 347.
7. Abelous, J. E. und Soula, C., Modifications du chimisme cérébral dans l'anaphylaxie. *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences* 1914, 158, S. 1817.
8. — — Sur les modifications des urines dans l'anaphylaxie. *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences* 1914, 158, S. 1918.
9. Alexander, H. S., Asthma complicating the serum treatment of pneumonia. *Arch. int. Med.* 1917, 20, S. 636.
10. — Precipitin response in the blood of rabbits following subarachnoid injections of horse serum. *Journ. of exp. med.* 1921, 33, S. 471.
11. Amako, T., Experimentelle Untersuchungen über die heterogenetische Anaphylaxie. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap.* Orig. 22, 1919, S. 641.
12. Anon, The use of curative sera. *Med. officer* 1917, 17, S. 101.

13. Arloins und Vauthey, Action antianaphylactique des eaux minérales (Vichy). Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1921, **84**, S. 519.
14. Arloing und Thévenot, Du choc anaphylactique au cours de l'intoxication diphthérique expérimentale. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1921, **84**, S. 975.
15. Armangué, M., Anaphylaxie avec des albumines sériques obtenues par la méthode de Dalmau. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1920, **83**, S. 1288.
16. Arnoldi, W. und Leschke, E., Die sessilen Rezeptoren bei der Anaphylaxie und die Rolle des auton. Nervensystems beim anaphylaktischen Schock. Dtsch. med. Wochenschrift 1920, **46**, S. 1018 und 1334.
17. Arthus, M., Immunisation antisérique du chien. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1914, **77**, S. 404.
18. — I. Anaphylaxie-immunité. II. De l'état d'anaphylaxie à l'état d'immunité. III. Immunité et anaphylaxie. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1919, **82**, S. 1200, 1202 und 1230.
19. — Un nouvel exemple d'anaphylaxie-immunité. Arch. internat. de physiol. 1920, **15**, S. 319.
20. — L'immunité et l'anaphylaxie sont deux états biologiques distincts. I. und II. Arch. internat. de physiol. 1920, **15**, S. 383 und 394.
21. — Anaphylaxie passive du lapin. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1919, **82**, S. 412 und Arch. internat. de physiol. 1919, **15**, S. 164.
22. — De l'anaphylaxie à l'immunité. Paris, Masson & Cie. 1921.
23. Auer, J., Local autoinoculation of the sensitized organism with foreign protein as a cause of abnormal reactions. Journ. of exp. Med. 1920, **32**, S. 427.
24. — On the relation between degree and duration of protein sensitization in guinea pigs and dogs. Journ. of pharmacol. a. exp. therap. 1919, **13**, S. 511.
25. Auld, A. G., A new treatment of bronchial asthma. Brit. med. Journ. 1917, S. 580.
26. Aynaud, M., Contribution au mécanisme de l'accès palustre. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1918, **81**, S. 485.
27. Azoulay, L., Sensibilité aux champignons comestibles. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1921, **84**, S. 438.
28. Bailly, J., Présence d'anticorps spécifiques dans le sérum des chevaux atteints de lathyrisme. Réunion biol. Lyon 1920 in Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **83**, S. 972.
29. Backer, H. M., Incidence of protein sensitization in the normal child. Americ. Journ. of dis. of childr. 1920, **19**, S. 114.
30. Baldino, S., Ricerche anafilattiche onde stabilire se il siero eterologo passa dal circolo sanguigno nella camera anteriore. Arch. di ottalmol. 1920, **27**, S. 77.
31. Ban, Untersuchungen über Anaphylaxie mittels der Darmmethode. Inaug.-Diss. Basel 1918.
32. Barach, J. H., Leucocytes in anaphylaxis of serum sickness. Journ. of laborat. a. clin. med. 1920, **5**, S. 295.
33. Bayne-Jones, S., Equilibria in precipitin reactions. Journ. of exp. med. 1917, **25**, S. 837.
34. Belin, Rôle des diastases dans la production de l'immunité acquise et de l'anaphylaxie. Cpt. rend. des séances de la biol. de soc. 1918, **81**, S. 625.
35. Bell, E. T. und Hartzell, T. B., Effect of foreign protein on the kidney. Journ. of infect. dis. 1919, **24**, S. 618.
36. Beneke, R., Weitere Beobachtungen über wachsiges Muskeldegeneration nach anaphylaktischen Vergiftungen. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Path. 1917, **63**, S. 633.
37. Berg, R., Ein Fall von Idiosynkrasie gegen Wespengift. Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 1204.
38. Bergoigne, J., Indirect Anaphylaxis. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. 1916, **162**, S. 613.
39. de Besche, A., Konstitutionelle Überempfindlichkeit und Asthma bronchiale. Berl. klin. Wochenschr. 1918, S. 902.
40. — Hypersensitiveness and asthma. Especially in relation to emanations from horses. Journ. of infect. dis. 1918, **22**, S. 594.
41. Besredka, Théories de l'anaphylaxie. Bull. de l'inst. Pasteur 1917, **15**, S. 413.

42. Besredka, Anaphylaxie et Antianaphylaxie. Bases expérimentales. Paris 1917.
43. — Anaphylatoxine et Anaphylaxie. Ann. de l'inst. Pasteur 1920, **29**, S. 334.
44. — De l'insolubilisation des sérums. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1920, **83**, S. 467.
45. — Essai d'épuration des sérums thérapeutiques. Cpt. rend. des hebdom. séances de l'acad. des sciences 1920, **170**, S. 1628.
46. Bessau, G., H. Opitz und O. Preuße, Experimentelle Untersuchungen über Anti-anaphylaxie. I. Über die Spezifität der Antianaphylaxie. II. Präzipitinschwund und Antianaphylaxie. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., **Orig.** **74**, 1914, S. 162 und 310.
47. — Über Serumantianaphylaxie beim Menschen. Jahrb. f. Kinderheilk. **81**, S. 183.
48. Binet, Modifications de la coagulabilité sanguine au cours de la sérothérapie. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1921, **84**, S. 818.
49. Blackfan, A consideration of certain aspects of protein hypersensitiveness in children. Americ. journ. of the med. sciences 1920, **160**, S. 341.
50. Blumenthal, G., Anaphylaxie und intrakutane Injektion. Berl. klin. Wochenschr. 1915.
51. Börner, F., A Skin reaction to quinine. Med. Press & Circ. 1917, **103**, S. 530.
52. Böttner, Zur Kollargoltherapie des chronischen Gelenkrheumatismus mit besonderer Berücksichtigung der Kollargolanaphylaxie. Münch. med. Wochenschr. 1920, **67**, S. 341.
53. — Kollargolanaphylaxie und ihre Bedeutung für die menschliche Anaphylaxie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1918, **125**, S. 1.
54. Boldyreff, W. N., De la spécificité de la réaction d'Abderhalden. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1917, **80**, S. 883.
55. Bolt, Trismus occurring during an attack of serum sickness in a patient convalescent from a septic finger. J. Roy. Army med. corps 1917, **28**, S. 594.
56. Boquet, A., Sur les effets des injections intraveineuses d'hydrosols de gélose. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1919, **82**, S. 1127.
57. Borcic, B., Ein Beitrag zur Frage der antigenen Wirkung der Bakterienfette. Biochem. Zeitschr. 1920, **106**, S. 212.
58. Bordet, J., Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses. Paris, Masson 1920.
59. — L'origine sérique de l'anaphylatoxine et l'antianaphylaxie. Bull. de l'acad. roy. de méd. de Belgique 1919, **29**, S. 635.
60. — et Edgard Zunz, Le sérum traité par l'agar épuré de son azote (pararabine) se protéolyse-t-il? Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig.** **23**, 1914, S. 49.
61. — — Production d'anaphylatoxine dans le sérum traité par de l'agar épuré de son azote (pararabine). Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig.** **23**, 1914, S. 42.
62. Boughton, Anaphylactic death in asthmatics. Journ. of the Americ. med. assoc. 1919, **73**, Nr. 23.
63. — Anaphylaxis and allied phenomena in relation to disease. Journ. of laborat. a. clin. med. 1920, **5**, S. 597.
64. — Kidney Lesions in chronic anaphylaxis. Journ. of immunol. 1916, **1**, S. 105.
65. — Studies in protein intoxication. II. Vascular lesions in chronic protein intoxication. Journ. of immunol. 1916, **2**, S. 507.
66. — Studies in protein intoxication. III. Visceral lesions in rabbits with chronic protein intoxication. Journ. of immunol. 1919, **4**, S. 213.
67. Brack, W., Über die gegenseitige Beeinflussung von Antigenen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig.** **31**, 1921, S. 407.
68. Brodin, P., Les accidents des injections intraveineuses de sérum thérapeutique; possibilité de les atténuer par l'adjonction de chlorure de sodium. Presse méd. 1920, **28**, S. 807.
69. Bronfenbrenner, J., Studies on immunity. I. The mechanism of the Abderhalden reaction. II. The nature of Anaphylatoxin. Journ. of exp. med. 1915, **21**, S. 221 und 480.
70. — Studies on so-called protective ferments. IX. Antitryptic index in its relation to the clinical manifestations of anaphylaxis. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. 1915, **13**, S. 42.

71. Bronfenbrenner, J., Studies on so-called protective ferments. X. Some suggestions as to the etiology and treatment of eclampsia. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. 1915, **13**, S. 54.
72. — Studies on so-called protective ferments. VIII. On the mechanism of anaphylaxis and antianaphylaxis. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. 1915, **13**, S. 19.
73. — V. L. Andrews und Z. R. Scott, Nature of the idiosyncrasy to eggprotein in human beings. Journ. of the Americ. med. assoc. 1915, **64**, S. 1306.
74. Bruynoghe, R., L'immunité et ses applications. Baillière, Paris 1920.
75. Bulger, H. A., The coagulation of the blood and anaphylactic shock. Journ. of infect. dis. 1918, **23**, S. 522.
76. Burns, D., A note on the influence of guanidin on the anaphylactic state. Proc. physiol. soc., Journ. Americ. of physiol. 1918, **52**, S. 39.
77. Cameron, A. L. und Wells, The origin of the proteins of nephritic urine. Arch. of internat. med. 1915, **15**, S. 746.
78. Canciulesco, M., Choc anaphylactique grave à la suite d'une injection de sérum antitétanique. Anaphylaxie multiple. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1919, **83**, S. 571.
79. Cantacuzène, J., Production expérimentale d'hémo-agglutinines et de précipitines chez *Helix pomatia*. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1916, **79**, S. 528.
80. Carpani, S., Sull' azione antianafilattica della lecitina e della colesterina. Morgagni 1920, **62**, S. 141.
81. Carpano, M., Sulla tossicosi isoanafilatoide di alcuni immunsieri. Clinica veter. 1918.
82. Coca, A. F., Hypersensitiveness. Tices practice of medicine, New-York 1920.
83. — The mechanism of the anaphylaxis reaction in the rabbit. Journ. of immunol. 1919, **4**, S. 219.
84. — The mechanism of corpuscle and serum anaphylaxis in the rabbit. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. 1919, **16**, S. 47.
85. — Hypersensitiveness: anaphylaxis and allergy. Journ. of immunol. 1920, **5**, S. 363.
86. — The perfusion experiment in the study of anaphylaxis. Journ. of immunol. 1919, **4**, S. 209.
87. — und M. Kosakai, Studies in Anaphylaxis. I. On the quantitative reaction of partially neutralized prezipitin in vitro and in vivo. Journ. of immunol. 1920, **5**, S. 297.
88. Cohen, S. J., Protein fever. The effect of egg white on the dog. Journ. of laborat. a. clin. med. 1920, **5**, S. 285.
89. Collier, W. A., Die alimentäre Anaphylaxie in ihrem Verhältnis zu den Autonoxinen. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, **46**, S. 1333.
90. Collins, K. R., A case of sensitization to Witte's peptone. Proc. of the Neu York pathol. soc. 1916, **16**, S. 47.
91. Cooke, R. A. und A. van der Veer, Human Sensitization. Journ. of immunol. 1916, **1**, S. 201.
92. — Flood und Coca, The nature of the process and of the mechanism of the alleviating effect of specific treatment. Journ. of immunol. 1917, **2**, S. 217.
93. — — — Hay fever. Journ. of immunol. 1917, **2**, S. 217.
94. — Allergy in drug idiosyncrasy. Journ. of the Americ. med. assoc. 1919, **73**, Nr. 10.
95. — und Whipple, Proteose intoxications and injury of body protein. Journ. of exp. med. 1918, **28**, S. 223 und 243.
96. Cornwall, J. W., Anaphylactic reactions in the course of antirabic treatment. Ind. Journ. of med research 1919, **6**, S. 237.
97. Corper, H. J., The effect of thorium X on active anaphylaxis in the guinea-pig. Journ. of infect. dis. 1919, **25**, S. 248.
98. Cow, D., Histamine and Pituitary Extract. Journ. of pharmacol. a. exp. therap. 1919, **14**, S. 275.
99. Cowie, D. M., und H. Calhoun, Nonspecific therapy in arthritis and infections. Arch. of internat. med. 1919, **23**, S. 69.
100. Cramer, C. D., Pemphigus menstrualis (Dühringsche Krankheit). Ein Beitrag zur Kenntnis der anaphylaktoiden Zustände. Nederl. Tijdsch. voor verlosk. en gynaec. 1920, **28**, S. 1.

101. Csiky, J. von, Experimentelle Untersuchungen über das Asthma. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* 1921, **12**, S. 45.
102. Cunningham, A. R., Review of the literature of the past five years on anaphylaxis and related phenomena. *Americ. Journ. of dis. of childr.* 1920, **19**, S. 392.
103. Curschmann, Klinisches und Experimentelles über das anaphylaktische Bronchialasthma der Fellfärber. *Münch. med. Wochenschr.* 1921, S. 195.
104. Dakin, H. D. und Dale, H. H., Chemische Struktur und Antigenspezifität. *Biochem. Journ.* 1919, **13**, S. 248; ref. *Chem. Zentralbl.* 1920, **2**, S. 297.
105. Dale, H. H., The biological significance of anaphylaxis. *Proc. of the roy soc. f. exp. biol. a. med.* 1920, **91**, S. 126.
106. — Anaphylaxis. *Bull. of Johns Hopkins hosp.* 1920, **31**, S. 310.
107. — Histamine Shock. *Brit. Journ. of exp. pathol.* 1920, **1**, S. 103.
108. — und P. Hartley, Anaphylaxis to the separated proteins of horse-serum. *Biochem. Journ.* 1916, **10**, S. 408.
109. — und Laidlaw, Histamine shock. *Journ. of physiol.* 1919, **52**, S. 355.
110. — und Richards, The vasodilator action of histamine and of some other substances. *Journ. of physiol.* 1919, **52**, S. 110.
111. Dalimier, R., La vaccination chimique des réactions arsénicales. *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences* 1917, **164**, S. 836.
112. Danysz, L., I. Les causes de l'intolérance aux arsénobenzènes et les moyens de les éviter ou de les prévenir. II. Les causes de l'anaphylaxie: nature et formation des anticorps. *Cpt. rend hebdom. des séances de l'acad. des sciences* 1916, **163**, S. 535 und 985.
113. — L'antianaphylaxie curative. *Bull. méd.* 1920, **34**, S. 155.
114. Davis, B. F. und W. F. Petersen, A comparative study of lymph and serum ferments during protein shock reactions. *Journ. of exp. Med.* 1917, **26**, S. 699.
115. Debains, E. et E. Nicolas, Sur les causes de la mort chez les chevaux immunisés avec les bactéries tuées ou les extraits bactériens. *Cpt. rend hebdom. des séances de l'acad. des sciences* 1919, **158**, S. 324.
116. Debré, Paraf und Dautrebande, La période antéallergique dans la tuberculose expérimentale du cobaye. Sa durée varie avec la dose de bacilles injectés. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1920, **83**, S. 986.
117. Demay, L., Traitement des vomissements par intolérance pour le lait de vache chez le nourrisson par les injections de lait. Thèse Faculté de Médecine de Lyon 1919, ref. *Bull. de l'inst. Pasteur* 1920, S. 48.
118. Denizer, B. S., The coexistence of antibody and antigen in the body. *Journ. of infect. dis.* 1916, **18**, S. 631.
119. Doerr, R., Neuere Ergebnisse der Anaphylaxieforschung. *Erg. d. Immunitätsforsch., Hyg., Bakteriolog. u. exp. Therapie* 1914, **1**, S. 257.
120. Dold, H., Die Kachexie nach parenteraler Einverleibung von arteigenem Organeisweiß. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig.* **24**, 1916, S. 355.
121. — Über das seroskopische Verhalten der Sera nach Einsaat von Kaolin, Agar, Inulin und Stärke. *Arch. f. Hyg.* 1920, **89**, S. 373.
122. — Über einige neuere, angeblich spezifische Organextraktgifte. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig.* **29**, 1920, S. 276.
123. — Der „trockene Tropfen“ als seroskopische (kolloidoskopische) Methode. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig.* **31**, 1921, S. 161.
124. — Über Seroskopie und einige Ergebnisse seroskopischer Beobachtung. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1920, **46**, S. 62.
125. — Anaphylatoxin, charakterisiert durch eine eigenartige Flockungsphase der Serumglobuline. *Arch. f. Hyg.* 1920, **89**, S. 101.
126. — und M. Bürger, Über die Wirkung des sogenannten Anaphylatoxins, sowie arteigenen und fremden Serums auf den isolierten Darm. *Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskrankh.* 1914, **78**, S. 169.
127. Domingo und Duran - Reinal, Influence de la voie d'injection de la dose déchainante dans le choc anaphylactique. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1920, **83**, S. 1283.

128. Dudley, Active Principles of the pituitary gland. Journ. of pharmacol. a. exp. therap. 1919, **14**, S. 295.
129. Duhamel et Thieulin, Nouvelles recherches sur l'activité biologique des colloïdes. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1920, **83**, S. 249.
130. Duran y Reinal, F., Anaphylaxie et gestation. Cpt. red. des séances de la soc. de biol. 1919, **82**, S. 830.
131. Ebersson, F., Nature of plague proteotoxins. Journ. of infect. dis. 1917, **21**, S. 56.
132. Edlavitch, B. M., Cutaneous Reaction to Quinin in Quinin Idiosyncrasy. Journ. of the Americ. med. assoc. 1919, **73**, S. 1933.
133. Edmunds, Physiological studies in anaphylaxis. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig.** **22**, 1914, S. 181.
134. Elsesser, O. I., The specificity of the Abderhalden Reaction with vegetable proteins. The Biologic Reactions of the vegetable proteins VIII. Journ. of infect. dis. 1916, **19**, S. 655.
135. Elliot, Ch. H., The antigenic properties of glycoproteins. Journ. of infect. dis. 1914, **15**, S. 501.
136. van Es und A. T. Schalk, Sur la nature anaphylactique de l'intoxication parasitaire. Ann. de l'inst. Pasteur 1918, **32**, S. 310.
137. Eskuchen, K., Die Vakzinetherapie des Heufiebers. Therap. d. Gegenw. 1920, **61**, S. 57.
138. Etienne, G. und G. Richard, Réaction paralytique du muscle des petites artères au cours d'accidents sériques. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1920, **36**, S. 257.
139. Ewald, Über Serumkrankheit. Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 41.
140. — Die Abderhaldensche Reaktion mit besonderer Berücksichtigung ihrer Ergebnisse in der Psychiatrie. Berlin, S. Karger 1920.
141. Falls, F. H., Allergic phenomena following intraportal injections. Journ. of infect. dis. 1918, **22**, S. 83.
142. Fellner, B., Überimpfungsversuche mit Pirquetschen Papelsubstanzen am Menschen. Wien. klin. Wochenschr. 1919, **32**, S. 936.
143. Fenyvessy und Freund, Über intravitale Leberautolyse passiv anaphylaktisierter Meerschweinchen. Biochem. Zeitschr. 1919, **96**, S. 223.
144. Ferreyrollers, P., Immunity and mineral water treatment. Proc. of the roy. soc. of med. 1919, **12**, , Sect of Balneol. and Climatol. S. 1.
145. Fièvez, I., Anaphylaxie sérique. Progr. méd. 1918, S. 318.
146. Finger, E., Überempfindlichkeit und Immunität bei Haut- und Geschlechtskrankheiten Wien. med. Wochenschr. 1920, S. 7 und 92.
147. Fink, E. B., The antigenic properties of proteoses. Journ. of infect. dis. 1919, **25**, S. 97.
148. Finzi, G., Reazioni anafilattiche nel cavallo secondarie ad iniezone endovenosa di siero di cavallo. Il nuovo Ercolani 1916.
149. Fischer, G. und L. Kantor, Estudios sobre anafilatoxinas. Riv. inst. bact. Buenos-Aires 1918, **1**, S. 471.
150. Fleig, Ch., La toxicité du salvarsan. 1914.
151. Fleisher, Hall und Arnstein, Serological relationships of liver and kidney. Journ. of immunol. 1920, **5**, S. 437.
152. — und Arnstein, Specificity of anti-organ sera. Journ. of immunol. 1921, **6**, S. 223.
153. Foord, A. G., The effect of exposure to cold on antibody production. Journ. of infect. dis. 1918, **23**, S. 159.
154. Forßmann, J., Über die Identität oder Versch. gleichwirkender hämolytischer Antigene in einigen Blutarten. Biochem. Zeitschr. 1916, **77**, S. 104.
155. — Ein neues Krankheitsbild nach Seruminjektionen. Biochem. Zeitschr. 1920, **110**, S. 164.
156. — Der Ursprung des anaphylaktischen Schockes. Biochem. Zeitschr. 1920, **110**, S. 133.
157. — und J. Fex, Über die antianaphylaktischen Erscheinungen bei den homologen und heterologen Antihammelsera im Kaninchen. Biochem. Zeitschr. 1914, **66**, S. 308.
158. Fox, H. und E. Fisher, Protein sensitization in eczema of adults. Journ. of the Americ. med. assoc. 1920, **75**, S. 907.

159. Freeman, J., An address on toxic idiopathies: the relationship between hay and other pollen fevers, animal asthmas, food idiosyncrasies bronchial and spasmodic asthmas etc. *Lancet* 1920, **199**, S. 229.
160. Freund, H., Über die pharmakologischen Wirkungen des defibrinierten Blutes. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol.* 1920, **88**, S. 39.
161. — J., Beiträge zur Kenntnis des Meerschweinchenserums. *Biochem. Zeitschr.* 1918, **86**, S. 421.
162. Frey, W., Experimentelle Untersuchungen über die intravenöse Einverleibung eines Eiweißkörpers beim Pferde als Beitrag zur Symptomatologie der Anaphylaxie. *Inaug.-Diss. Gießen* 1919.
163. Friedberger, Beiträge zur experimentellen Meerschweinchentuberkulose. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1917, **S. 33**.
164. — Über Verhütung der Überempfindlichkeitserscheinungen bei parenteraler Zufuhr artfremden Eiweißes. *Münch. med. Wochenschr.* 1918, S. 1338.
165. — Zur Frage der Funktion der Antieiwweißkörper (Ambozeptoren) auf Bakterien. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1917, S. 1007.
166. — Zur biologischen Wurstuntersuchung und zur Kenntnis übergreifender Antieiwweißsera. *Med. Klinik* 1920, **16**, S. 422.
167. — Weitere Versuche über vermeintliche Anaphylatoxinbildung aus Stärke und Inulin und über die physikalische Theorie der Anaphylatoxinbildung. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap.*, **Orig. 30**, 1920, S. 275.
168. — und A. Collier, Über heterogenetische Antigene und Antikörper. *Heterogenetische Präzipitine. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap.*, **Orig. 28**, 1919, S. 237.
169. — und H. Jarré, Über aspezifische präzipitierende Sera. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap.*, **Orig. 30**, 1920, S. 351.
170. — und Joachimoglu, Die Wirkung des Anaphylatoxins auf den isolierten Darm. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap.*, **Orig. 27**, 1919, S. 198.
171. — — Über die vermeintliche Anaphylatoxinbildung aus Stärke. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* 1917, **84**, S. 336.
172. — — Weitere Mitteilung über die Einwirkung von Anaphylatoxin auf den isolierten Darm. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap.*, **Orig. 28**, S. 198.
173. — und Konitzer, P., Die Filtrationsfähigkeit des Anaphylatoxins durch keimdichte Filter. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap.*, **Orig. 31**, 1921, S. 293.
174. — und K. Oschikawa, Über die Folgen der Einspritzung von artfremdem Serum, von Giften und von Antiseris in die Karotis zentralwärts. *Berl. klin. Wochenschr.* 1921, S. 221.
175. — und P. Putter, Ist das Anaphylatoxin charakterisiert durch eine eigenartige Flockungsphase der Serumglobuline (Dold)? *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap.*, **Orig. 30**, 1920, S. 321.
176. — F. Schiff und H. F. Moore, Über passive Präparierung mit verschiedenen Fraktionen von Antiseris. Über Anaphylaxie. *55. Mitt. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap.*, **Orig. 22**, S. 609.
177. — und K. Luto, Über heterogenetische Antigene und Antikörper. *VI. Mitt. Zeitschrift f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap.*, **Orig. 28**, 1919, S. 217.
178. Fukuhara, Y. und J. Ando, Beiträge zur Frage der heterogenetischen Antikörper. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap.*, **Orig. 22**, S. 631.
179. Galup, J., Crénothérapie et anaphylaxie. *Presse méd.* 1920, **28**, S. 445.
180. Gaetgens, W., Über die Bindung heterogenetischer Hammelbluthämoly sine durch verschiedene Fleischarten. *Med. Klinik* 1920, **16**, S. 556.
181. Gay, F.P., New uses of specific skin tests in certain of the infectious diseases. *Americ. Journ. of the med. sciences* 1915, **149**, S. 157.
182. Georgi, W., Über eine ausflockende Wirkung des Diphtherieserums. *Med. Klinik* 1920, **16**, S. 1061.
183. — Studien über das serologische Verhalten der „Hammelblutzeptoren“ in den Organen. *Arb. a. d. Inst. f. exp. Therap. zu Frankfurt* 1919, Heft 9, S. 31.
184. — und A. Seitz, Über die immunisatorische Erzeugung und Bindung hämolytischer Ambozeptoren durch die Organe des Meerschweinchens. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap.*, **Orig. 26**, 1917, S. 545.

185. Gerdon, C., Beobachtungen und Untersuchungen über das anaphylaktische Bronchialasthma infolge von p-Phenylendiaminfarbstoffen. *Zentralbl. f. Gewebehyg. u. Unfallverh.* 1920, 8, S. 183, 188 und 201.
186. Gerstenberger, H. und J. W. Davis, Report of a case of anaphylaxis following intradermal protein-sensitization tests. *Arch. of pediatr.* 1920, 37, S. 422.
187. Gley, E., Sur la toxicité du sérum sanguin de lamproie. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1915, 78, S. 116.
188. Govaerts, P., Le rôle des plaquettes sanguines dans l'immunité naturelle. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1919, 82, S. 927.
189. Granucci, L'anafilassi passiva pel riconoscimento della carni tubercolotiche. *Clinica veter.* 1919.
190. Gurd, F. B., Studies upon anaphylaxis and its relationship to immunity in transferred anaphylaxis. *Journ. of med. research* 1914, 21, S. 205.
191. Guth, F., Studien über die spez. Ausflockung beim Zusammenwirken der alkohol-löslichen „Hammelblutrezeptoren“ der Organe mit ihren Antikörpern. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig.* 30, 1920, S. 517.
192. Gutmann, R. A. und R. Porak, Anaphylaxie à l'antipyrine apparue après une longue phase des sensibilisation. Désensibilisation. *Presse méd.* 1920, Nr. 10.
193. Gutsche, Etwas Neues vom Komplement. *Berl. tierärztl. Wochenschr.* 1918, S. 14.
194. Habetin, P., Studien über Nukleinwirkung. III. Antigene Eigenschaften des Natrium nucleicum Boehringer beim Menschen. *Wien. klin. Wochenschr.* 1920, 33, S. 168.
195. Hadwen, S. und E. A. Bruce, Anaphylaxis in Cattle and Sheep produced by larvae of *Hypoderma bovis*, *H. lineatum* and *Oestrus bovis*. *Journ. Americ. of the veter. med. assoc.* 1917, S. 15.
196. Hahn, M. und E. von Skramlik, Serologische Versuche mit Antigenen und Antikörpern an der überlebenden künstlich durchströmten Leber. *Biochem. Zeitschr.* 1919, 98, S. 120 und 112, 1920, S. 151.
197. Hailer, E., Gelingt eine Sensibilisierung durch Eiweißspaltprodukte und ist sie spezifisch? *Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte* 1914, 47, S. 527.
198. Hamburger, F., Über die Ausscheidung artfremden Antitoxins. *Wien. klin. Wochenschrift* 1919, S. 259.
199. — Zur Tuberkulindiagnostik. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1919, S. 243.
200. Hamm, Zur Frage der Anaphylaxie durch Sensibilisierung von der Vagina aus. *Zeitschrift f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig.* 24, 1915, S. 1.
201. Hanke und Köbeler, Proteinogenous Amines. VI—XI. *Journ. of biol. chem.* 1920, 43, S. 521.
202. Hanzlik, P. J. und H. T. Karsner, A comparison of the prophylactic effects of atropine and epinephrine in anaphylactic shock and anaphylactoid phenomena from various colloids and arsphenamine. *Journ. of pharmacol. a. exp. therap.* 1920, 14, S. 425.
203. — — Effects of various colloids and other agents which produce anaphylactoid phenomena on bronchi of perfused lungs. *Journ. of pharmacol. a. exp. therap.* 1920, 14, S. 449.
204. — — Anaphylactoid phenomena from the intravenous administration of various colloids, arsenicals and other agents. *Journ. of pharmacol. a. exp. therap.* 1920, 14, S. 379.
205. — — und J. Fettermann, Anaphylactoid phenomena from thromboplastic agents. *Journ. of pharmacol. a. exp. therap.* 1919, 14, S. 229.
206. Hashimoto, M., Fieberstudien. I. Über die spez. Überempfindlichkeit des Wärmereizentrums an sensibilisierten Tieren. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* 1918, 78, S. 370.
207. — Fieberstudien II. *Mitt. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* 1918, 78, S. 394.
208. Hecht, A., Die Morphiumallergie der menschlichen Haut. *Wien. klin. Wochenschr.* 1920, 33, S. 1023.
209. — H., Zur Theorie der Milchbehandlung. *Med. Klinik* 1917, S. 706.
210. Hekmann, Technique et signification clinique de la réaction de fixation du complément dans la tuberculose. *Nederlandsch Tijdschr. v. Geneesk.* 1920, S. 1612.

211. Hektoen, L., Precipitin-production in allergic rabbits. *Journ. of infect. dis.* 1917, **21**, S. 279.
212. — Further observations on the effects of roentgenization and splenectomy on antibody-production. *Journ. of infect. dis.* 1920, **27**, S. 23.
213. Hempl, H., The disappearance of agglutinin from the blood of anaphylactic and normal animals. *Journ. of immunol.* 1917, **2**, S. 141.
214. d'Hèrelle et L. Gèry, Choc anaphylactique provoqué par le sang de femme chez des cobayes sensibilisés par des albuminoïdes du placenta. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1915, **78**, S. 55.
215. Herzfeld, E. und R. Klinger, Artspezifischer Bau des Eiweißes. *Biochem. Zeitschr.* 1919, **99**, S. 204.
216. — — Chemische Studien zur Physiologie und Pathologie. II. Die Immunitätsreaktionen. *Biochem. Zeitschr.* 1918, **85**, S. 1.
217. — — Neuere eiweißchemische Vorstellungen in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre. *Ergebn. d. Hyg., Bakteriol. u. Immunitäts-Forsch.* 1920, **4**, S. 282.
218. Hirano, Experimental studies on the anaphylaxoid of salvarsan. *Proc. Japanese bact. soc., Tokio* 1918.
219. Hirsch, P., Immunochemische Studien. *Fermentforschung* 1918, **2**, S. 269 u. 290.
220. Hirschfeld, L. und Klinger, R., Über das Auftreten der Gerinnungsreaktion im anaphylaktischen Schock und bei der Anaphylatoxinvergiftung. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap.* 1916, **24**, S. 235.
221. — — Beiträge zur Blutgerinnung; IV. *Biochem. Zeitschr.* 1914, **68**, S. 163.
222. Hisanobu, K., On the distribution of the non-protein nitrogen in cases of anaphylaxis and peptone poisoning. *Americ. Journ. of physiol.* 1919, **50**, S. 357.
223. Hollande, A. Ch., Sensibilisation et choc anaphylactique chez le cobaye par injections répétées de glycolate de cuivre. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1918, **81**, S. 58.
224. Holler, Gottfried, Beobachtungen über die Wirkungsweise parenteral einverleibter Proteinkörper zu therapeutischen Zwecken bei Infektionskrankheiten. *Med. Klinik* 1917, S. 1038.
225. Hurwitz, S. H. und K. F. Meyer, Studies on the blood proteins. I. The serum globulins in bacterial infection and immunity. *Journ. of exp. med.* 1916, **24**, S. 515.
226. — und Whipple, The albumin-globulin ratio in experimental intoxications and infections. *Journ. of exp. med.* 1917, **25**, S. 231.
227. Iwai, S., Über die Antigene zur heterogenen Hämolysinbildung. *Mitt. a. d. med. Fak. d. kais. Univ., Kyushu, Fukuoka* 1917, **4**, S. 139.
228. Jacquelin und Richet, Fils, Reproduction expérimentale des symptômes d'anaphylaxie alimentaire chez l'homme au moyen de la cuti-réaction. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1921, **84**, S. 18.
229. Jaffé, R. H. und E. Pribram, Pathologisch-anatomische und histologische Untersuchungen bei anaphylaktischen Hunden. *Vichows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* 1915, **220**, S. 213.
230. Jaiser, A., Studien über Organextrakte. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig.* **24**, 1916, S. 568.
231. Jensen, Grundsätze für die Serumbehandlung. *Dtsch. tierärztl. Wochenschr.* 1917, S. 265.
232. Joannovics, G., Zur Wirkung fermentativ gewonnener Spaltprodukte aus Geweben und Bakterien. *Wien. klin. Wochenschr.* 1920, S. 649.
233. Jobling, W. und Petersen, Zur biologischen Bedeutung der ungesättigten Fettsäuren. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig.* **23**, 1915, S. 71 und **24**, 1916, S. 292.
234. — — Serum antitrypsin during inanition. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig.* **24**, 1916, S. 219.
235. — — The therapeutic action of iodine. *Arch. of internal med.* 1915, **15**, S. 286.
236. — — The nature of Serum Antitrypsin. *Journ. of exp. med.* 1914, **19**, S. 459.
237. — — Serotoxin. *Journ. of exp. med.* 1914, **19**, S. 480.
238. — — A study of the ferments and ferment-inhibiting substances in tuberculous caseous material. *Journ. of exp. med.* 1914, **19**, S. 383.

239. Jobling, W. und Petersen, I. Soaps as ferment-inhibiting agents. 2. Ferment-inhibiting substances in tubercle bacilli. Journ. of exp. med. 1914, **19**, S. 234. u. 239.
240. — — The relation of bacteriolysis to proteolysis. Studies on ferment action. XVI. Journ. of exp. med. 1914, **20**, S. 321.
241. — — Bacterial antiferments. Studies on ferment action. XVII. Journ. of exp. med. 1914, **20**, S. 452.
242. — — Lipoids as inhibitors of anaphylactic shock. Studies on ferment action. XVIII. Journ. of exp. med. 1914, **20**, S. 468.
243. — A. A. Eggstein und W. Petersen, Serum proteases and the mechanism of the Abderhalden reaction. Studies on ferment action. XX. Journ. of exp. med. 1915, **21**, S. 239.
244. — — — Studien über Serumfermente und -antifermente. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig.** **24**, 1916, S. 459.
245. Jolowicz, E., Beziehungen der Nirvanolvergiftung zur Anaphylaxie. Therap. Monatsh. 1920, **34**, S. 416.
246. Joltrain, E., Cases of urticaria treated by antianaphylaxis. Bull. et mém. de la soc. de radiol. méd. de France 1919, **35**, S. 556.
247. Jousset, Les doses massives en sérothérapie. Bull. de l'acad. de méd. 1918, **79**, S. 423.
248. Mc Junkin, A. Frank, Tuberculin hypersensitiveness in nontuberculous guinea-pigs induced by injections of bacillus-free filtrates. Journ. of exp. med. 1921, **33**, S. 751.
249. Karsner, H. T. und P. J. Hanzlik, Hemagglutination „in vitro“ by agents which produce anaphylactoid symptoms. Journ. of pharmacol. a. exp. therap. 1920, **14**, S. 479.
250. Kato, Y., Anaphylaxis produced by serum proteins. Tokyo Igak. Zasshi 1917, **31**, S. 1.
251. Kirkbride, M. B., A study of the effect of sensitization on the development of the lesions of experimental pneumonia in the rabbit. Journ. of exp. med. 1915, **21**, S. 605.
252. Klabe, R., Bestimmung der Herkunft von in Alkohol konservierten Organen mit Hilfe der Anaphylaxiereaktion. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. 1918, **44**, S. 241.
253. Klinkert, D., Eosinophilie, Anaphylaxie und Nervensystem. Berl. klin. Wochenschr. 1918, S. 48.
254. Kodama, K., Ocular reactions in anaphylaxis. Journ. of infect. dis. 1921, **28**, S. 48.
255. Kolmer, J., The mechanism and clinical significance of anaphylactic and pseudo-anaphylactic skin reactions. Bull. of John Hopkins hosp. 1917, **28**, S. 163.
256. — und M. Matzumoto, Natural antihuman hemolysins and hemagglutinins in horse sera in relation to serum therapy. Journ. of immunol. 1920, **5**, S. 75.
257. Kopaczewski, W., L'antianaphylaxie. Ann. de méd. 1920, **8**, S. 291.
258. — Le choc par contact. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1920, **83**, S. 916.
259. — Recherches sur le sérum de la murène (*Muraena helena*). Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences 1917, **164**, S. 963; 1917, **165**, S. 67, 513, 600, 725 und 803.
260. — Le rôle des phénomènes physiques dans la production du choc „anaphylactique“. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1919, **82**, S. 590.
261. — Le rôle des phénomènes physiques dans la production du choc anaphylatoxique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1919, **82**, S. 590.
262. — La suppression du choc „anaphylatoxique“. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1919, **82**, S. 836.
263. — und Z. Gruzewska, La toxicité sérique et les propriétés physiques des gels colloïdaux. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences 1920, **170**, S. 133.
264. — und S. Mutermilch, Sur les changements physiques dans les sérums rendus toxiques par addition de gélose ou de microbes. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1914, **77**, S. 392. u. 415.
265. — und A. H. Roffo, L'anaphylaxie et les eaux minérales. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1920, **83**, S. 837.
266. — — und H. L. Roffo, L'anesthésie et l'anaphylaxie. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences 1920, **170**, S. 1409.
267. — et A. Vahram, La suppression du choc anaphylactique. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences 1919, **159**, S. 250.

268. Köbler, J. H., Studies on pollen and pollen disease. I. The chemical composition of ragweed pollen. *Journ. of biol. chem.* 1918, **35**, S. 415.
269. Koeßler, K. K., The relation of proteino genous Amines to Medicine. *Proc. of the institute of med. of Chicago* 1920, **3**, S. 46.
270. Kolmer, J. A. und E. Moshage, An anaphylactic skin reaction to diphtheria bacilli. *Americ. Journ. of dis. of childr.* 1916, **12**, S. 316.
271. Kraus, R., Anaphylaxis, allergia, antianafilaxis, terapéutica antialergica. *Rev. d. inst. bact., Buenos Aires* 1919, **2**, S. 1.
272. Krause und Baldwin, Some new biological relations between tubercle bacilli and other acidfast forms. *Transactions of the 9. annual Meeting of the Ass. f. the study and prevention of tuberculosis. Public Health Reports* 1914, **29**.
273. Kritchewsky, J. L., A contribution to the theory of anaphylactic shock. *Journ. of infect. dis.* 1918, **22**, S. 101 und *Russki Wratsch* 1916, Nr. 3 u. 4.
274. — Studies on heterogenous hemolytic sera. *Journ. of exp. med.* 1916, **24**, S. 223 und *Russki Wratsch* 1916, Nr. 39.
275. De Kruif, P. H. und A. H. Eggerth, Anaphylatoxin and anaphylaxis. XI. Ultrafiltration and fractionation of anaphylatoxin. *Journ. of infect. dis.* 1919, **24**, S. 505.
276. Kümme, R., Beitrag zur Kenntnis des Verhaltens des Blutes zum Linseneiweiß bei diabetischem Star. *Arch. f. Augenheilk.* 1918, **83**, S. 83.
277. Lampl, H. und K. Landsteiner, Quantitative Untersuchungen über die Einwirkung von Komplement auf Präzipitate. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig.* **26**, 1917, S. 193.
278. Landsteiner, K., Über die Antigeneigenschaften von methyliertem Eiweiß. *Zeitschrift f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig.* **26**, 1917, S. 122.
279. — Über die Bedingungen der Proteinkomponente bei den Präzipitinreaktionen der Azoproteine. *Biochem. Zeitschr.* 1919, **93**, S. 106.
280. — Spezifische Serumreaktionen mit einfach zusammengesetzten Substanzen von bekannter Konstitution (organischen Säuren) XIV. Mitteilung über Antigene und serologische Spezifität. *Biochem. Zeitschr.* 1920, **104**, S. 280.
281. — und Barron Cuthbert, Über die Einwirkung von Säure und Lauge auf Serum-eiweißartigen. Restitution der Antigeneigenschaft. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig.* **26**, 1917, S. 142.
282. — und H. Lampl, Über die Antigeneigenschaften von Azoproteinen. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig.* **26**, 1917, S. 293.
283. — — Über die Einwirkung von Formaldehyd auf Eiweißantigen. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig.* **26**, 1917.
284. — — Über Antigene mit verschiedenartigen Acylgruppen. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie., Orig.* **26**, 1917, S. 258.
285. Larson, W. P. und E. T. Bell, The perfusion experiment in the study of cellular anaphylaxis. *Journ. of infect. dis.* 1919, **24**, S. 185.
286. Leaves from a medical book (1914—1918) VII. A case of anaphylactic shock. *Guy's hosp. Gaz.* 1919, **33**, S. 360.
287. Lee, R. J. et B. Vincent, A study of the effect of anaphylaxis and leech extract on the coagulation of the blood. *Journ. med. research* 1915, **32**, S. 445.
288. Lepsky, Sur le rôle des éosinophiles et leur rapport avec l'anaphylaxie. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1915, **78**, S. 629.
289. Levin, J. I., A case of morphine idiosyncrasy. *M. J. South Africa* 1917, **13**, S. 1.
290. Lewis, J. H., Inhibitory action of heterologous protein mixtures on anaphylaxis. *Journ. of infect. dis.* 1915, **17**, S. 421.
291. — J. L., Slow intravenous injection of antiserum to prevent acute anaphylactic shock. *Journ. of the Americ. med. assoc.* 1919, **72**, S. 329.
292. — M. R., Granules in the cells of chick embryos produced by egg albumin in the medium of tissue cultures. *Journ. of exp. med.* 1921, **33**, S. 485.
293. Leyton, A. und H. Leyton, Observations on the treatment of anaphylaxis. *Lancet* 1916, **190**, S. 1171.
294. — — und S. Sowton, Heart Perfusion Experiments on Anaphylaxis. *Proc. of the phys. soc.* 1916 in *Journ. of physiol.* **50**.
295. — — — On anaphylactic effects as shown in perfusion experiments on the excised heart. *Journ. of physiol.* 1916, **50**, S. 265.

296. v. Liebermann, L., Selektionshypothese. Dtsch. med. Wochenschr. und Biochem. Zeitschr. 1918, **91**, S. 46.
297. Lindbom, Klinische und serologische Studien bei einem Falle von paroxysmaler Kältehäoglobinurie. Zeitschr. f. klin. Med. 1913, **79**, S. 147.
298. Lindstedt, F., Untersuchungen über die Spezifität der Graviditätsreaktion mit Hilfe des Abderhaldenschen Dialysierverfahrens und einer Modifikation dieser Methode. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig. **24**, 1916, S. 540.
299. Loewit, M., Anaphylaxiestudien. Ein Anaphylatoxin pflanzlichen Ursprungs. Biochem. Zeitschr 1917, **82**, S. 72.
300. — Der akute anaphylaktische Schock beim Meerschweinchen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig. **27**, 1918, S. 407.
301. — Infektion und Immunität. Urban und Schwarzenberg, Wien 1921.
302. Longcope, W. T., The relationship of chronic protein intoxication in animals to anaphylaxis. Journ. of exp. med. 1915, **22**, S. 793.
303. — Susceptibility of Men to foreign proteins. Americ. Journ. of sciences 1916, **152**, S. 625.
304. — und G. M. Mackensie, The relation between the disappearance of foreign proteins from the circulation and the formation of antibodies. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. 1920, **17**, S. 133.
305. — und F. M. Rackemann, The relation of circulating antibodies to serum disease. Journ. of exp. med. 1918, **27**, S. 341.
306. — — Development of immune reactions in serum disease. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. 1916, **13**, S. 101.
307. Lubliner, R., Schwerer anaphylaktischer Schock nach Milchinjektion. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 20.
308. Lumière, A. und J. Chevrotier, Sur un procédé simple et inoffensiv permettant d'éviter le choc anaphylactique. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences 1920, **171**, S. 741.
309. — und H. Couturier, Sur le choc provoqué par l'introduction de substances insolubles dans la circulation. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. 1920, **171**, S. 1172.
310. Lurà, A. und C. Pestalozza, L'influenza delle soluzioni clorosodiche ipertoniche sulla cosiddetta anafilatossina da batt. Haematologica 1920, **1**, S. 423.
311. Luridiana, P., Valore clinico dell' intradermoreazione del Casoni per la diagnosi di echinococcosi. Policlinico 1920, **27**, S. 499 und 1921, **28**, S. 41.
312. Luzzatto, R., L'immunità da peptone. Boll. d. soc. med.-chirurg. di Modena 1920, **20/21**, S. 133.
313. Mackenzie, G. M., Precipitin formation in a patient with serum disease showing immediate and accelerated reactions. Proc. of the New York pathol. soc. (U. S. A.) 1920, **20**, S. 91.
314. — und W. H. Leake, Relation of antibody and antigen to serum disease susceptibility Journ. of exp. Med. 1921, **33**, S. 601.
315. Madinaveitia, J., Anafilaxia-Coloïdoclasia. Arch. de med. cirurg. y especialid. 1921, **3**, Nr. 3 u. 4.
316. Mahnert, A., Beiträge zum Studium der Veränderungen des Blutschrumeiweißgehaltes unter verschiedenen Einwirkungen. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1920, **110**, S. 1.
317. Manwaring und Crowe, The role of hepatic tissue in anaphylaxis. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. 1917, **14**, S. 174.
318. — — Types of anaphylactic reaction. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. 1917, **14**, S. 173.
319. — — Passive cellular anaphylaxis. Proc. of the soc. f. exp. med. a. biol. 1917, **14**, S. 173.
320. — — Absorption of foreign protein by the anaphylactic lungs. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. 1917, **14**, S. 129.
321. — Meinard und Kusama, Cellular and humoral factors in anaphylaxis and immunity. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. 1917, **14**, S. 128.
322. — und Kusama, Analysis of the anaphylactic and immune reactions by means of the isolated guinea pig lungs. Abstr. of bact. 1917, **1**, S. 33.

323. Manwaring und Kusama, Analysis of the anaphylactic and immune reactions by means of the isolated guinea-pig lungs. *Journ. of immunol.* 1917, **2**, S. 157.
324. — — Specific receptors of fixed tissues. *Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med.* 1916, **13**, S. 172.
325. — — und Crowe, Fate of foreign protein in acute anaphylaxis. *Journ. of immunol.* 1917, **2** S. 511.
326. — Meinard und Denhart, Analysis of the anaphylactic an immune reactions by means of the isolated mammalian heart. *Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med.* 1916, **13**, S. 175.
327. — und R. Oppenheimer, Autolysis of anaphylactic and immune tissues. *Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med.* 1916, **13**, S. 176.
328. Marchand, J. L., Tolerance and immunity. *Journ. of laborat. a. clin. med.* 1918, **3**, S. 571.
329. Marie, P. L., Accidents sériques chez l'homme, consécutifs à l'injection intraveineuse de sérum humain. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1916, **79**, S. 149.
330. Markley, A. J., Anaphylactoid dermatitis due to direct contact with animal epidermal structures. *Arch. of dermat. a. syphil.* 1920, **2**, S. 722.
331. Martin, L., Les réinjections sériques. *Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris* 1915, 19. Nov.
332. Marxer, A., Die Beziehungen der Gastrophiluslarven zur infektiösen Anämie. *Zeitschrift. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap.*, **Orig.** **29**, 1920, S. 1.
333. Massini, R., Über die anaphylaktische Reaktion des Meerschweinchendarmes. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap.*, **Orig.** **25**, 1916, S. 179 (vgl. auch diese *Zeitschr.* 1918, **27**, S. 194).
334. — Weitere Untersuchungen am anaphylaktischen Meerschweinchendarm (Doppelimmunisierungen). *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap.*, **Orig.** **27**, 1918, S. 15 u. 213.
335. Mauriac, P. und Moureau, M., Recherches expérimentales sur la fragilité leucocytaire dans le choc anaphylatique. *Cpt. rend. des séances de la soc de biol.* 1920, **83**, S. 545.
336. Mautner, H., Die Wirkung der Schockgifte in ihrer Beziehung zur Klinik. *Monatschrift f. Kinderheilk.* 1919, **19**, S. 233.
337. — Über die Bedeutung der Milz für das Zustandekommen des anaphylaktischen Schocks beim Hunde. *Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol.* 1917, **82**.
338. Mayer, E., An experimental study of the action of ultraviolet light on the intradermic tuberculin reaction.
339. Meigs, G. L., The relation between the allergic intracutaneous reaction and the symptoms of anaphylaxis. *Journ. of infect. dis.* 1914, **15**, S. 541.
340. Meleney, H. E., A case of purpura during serum disease. *Americ. Journ. of the med. sciences* 1920, **159**, S. 555.
341. Mergelsberg, O., Über einen Fall von Überempfindlichkeit gegen Quecksilber und Silbersalvarsan. *Dermatol. Zeitschr.* 1920, **31**, S. 129.
342. Messerschmidt, Th., Lassen sich in den gesamten Ausdünstungen von Mäusen anaphylaktogene Eigenschaften gegen das Serum derselben Tiere nachweisen? *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap.*, **Orig.** **23**, 1915, S. 685.
343. Meyer, K. F. und C. R. Christiansen, The intracutaneous „typhoidin reaction“. *Journ. of infect. dis.* 1917, **20**, S. 357.
344. — Hurwitz und Taussig, Studies on the blood proteins III. Albumin-Globulin ratio in antitoxic immunity. *Journ. of infect. dis.* 1918, **22**, S. 1.
345. Milian, G., Les érythèmes arsenicaux du neuvième jour. *Rev. de méd.* 1920, **37**, S. 222.
346. Misch, W., Über die Giftigkeit des Blutserrums von Luetikern für anaphylaktisierte Meerschweinchen. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap.*, **Orig.** **24**, 1916, S. 380.
347. — Untersuchungen über den Abbau von Bakterien durch Abwehrfermente (Abderhaldensches Dialysierverfahren). *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* 1919, **89**, S. 210.
348. Miyagawa, J., An experimental study of gastrotoxic serum. *Journ. of pathol. a. bact.* 1920, **23**, S. 462.

349. Moro, E., Übererregbarkeit des vegetativen Nervensystems im Frühjahr und Ekzemtod. Münch. med. Wochenschr. 1920, **67**, S. 657.
350. Montel, L. R., Un cas d'anaphylaxie à la quinine. Ses variations suivant la voie d'absorption du médicament. Bull. de la soc. de pathol. exot. 1920, **13**, S. 394.
351. Mougeot, A., Sur l'action antianaphylactique des eaux thermales de Royat injectées au lapin. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1919, **82**, S. 191.
352. Much, H., Die pathologische Biologie (Immunitätswissenschaft). Leipzig 1920.
353. Müller, W., Über den antigenen Charakter der Tuberkelbazillenfette. Wien. klin. Wochenschr. 1917, S. 1387.
354. Nachmann, G., Ein beim Menschen beobachteter Fall von Serumantianaphylaxie. Med. Klinik 1917, Nr. 42.
355. Nagayama, T., Histamine and a histamine-like substance as decomposition products of albumoses. Journ. of pharmacol. a. exp. Therap. 1920, **15**, S. 82.
356. Nathan, E., Über Anaphylatoxinbildung durch Inulin. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig.** **23**, 1914, S. 204.
357. — M., Anaphylaxie alimentaire par insuffisance pancréatique. Bull. méd. 1920, **34**, S. 59.
358. M'Neil, Ch., Anaphylaxis and status lymphaticus: their relation to intensified types of disease in infancy and childhood. Edinburgh med. Journ. 1914, **13**, S. 38.
359. Netter, A., Un cas de maladie sérique après injection de sérum humain dans le canal rachidien. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1915, **78**, S. 505.
360. — J. Köchlin und M. Salamier, Réactions méningées consécutives aux injections intrarachidiennes de sérum humain. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1915, **78**, S. 651.
361. — und Cosmovici, Maladie sérique consécutive aux injections de sérum bovin. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1919, **82**, S. 1152.
362. Neufeld, Über Immunität gegen Tuberkulose. Zeitschr. f. Tuberkulose 1921, **34**, S. 312.
363. Neumark, E. und F. v. Gutfeld, Biologische Untersuchungen von Wurst- und Fleischwaren während der Kriegszeit. Zeitschr. f. Fleisch- und Milchhyg. 1919, **29**, S. 313.
364. Nicolle, M., The Harben lectures. 1920. I. Antigens and antibodies. Journ. of state med. 1920, **28**, S. 293.
365. — und E. Césari, Effets et constitution des anticorps. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. 1920, **171**, S. 878.
366. — — Conception uniciste des anticorps. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1920, **83**, S. 457.
367. — — und E. Debains, Etudes sur la précipitation mutuelle des anticorps et des antigènes. Sérum „antisérums“. Ann. de l'inst. Pasteur 1920, **34**, S. 149.
368. — — — Précipitation mutuelle des toxines et de leurs autitoxines. Application au titrage des sérums antidiphthérique et antitétanique. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences 1919, S. 1433.
369. Novy, F. S., de Kruif und R. L. Novy, Anaphylatoxin and Anaphylaxis. I. Trypanosome anaphylatoxin. Journ. of infect. dis. 1917, **20**, S. 499.
370. — F. G. und P. H. de Kruif, II. Agar anaphylatoxin: guinea pig serum. Journ. of infect. dis. 1917, **20**, S. 537.
371. — — III. Agar anaphylatoxin: rabbit serum. Journ. of infect. dis. 1917, **20**, S. 566.
372. — — IV. Agar anaphylatoxin: rat serum. Journ. infect. dis. 1917, **20**, S. 589.
373. — — V. Effect of multiple doses of anaphylatoxin. Journ. of infect. dis. 1917, **20**, S. 618.
374. — — VI. Effect of intravenous injections of agar. Journ. of infect. dis. 1917, **20**, S. 629.
375. — — und F. O. Novy, VII. Peptone anaphylatoxine. Journ. of infect. dis. 1917, **20**, S. 657.
376. de Kruif, P. H., VIII. The primary toxicity of normal serum. Journ. of infect. dis. 1917, **20**, S. 717.
377. Novy, F. G. und de Kruif, IX. Specific anaphylactic shock. Journ. of infect. dis. 1917, **20**, S. 776.

378. de Kruif und W. M. German, X. Anaphylatoxin and aminonitrogen. *Journ. of infect. dis.* 1917, **20**, S. 833.
379. Novy und de Kruif, Anaphylatoxin and Anaphylaxis. *Journ. of the Americ. med. assoc.* 1917, **68**, S. 154.
380. Obata, J., On the nature of eclampsia. *Journ. of immunol.* 1919, **4**, S. 111.
381. Oberndorfer, S., Plötzlicher Tod nach Typhusschutzimpfung. *Dtsch. militärärztl. Zeitschr.* 1918, Nr. 15 und *Schweiz. med. Wochenschr.* 1920, S. 17.
382. Ochsenius, K., Über Anaphylaxie bei artverschiedenem Serum. *Jahrb. f. Kinderheilk.* 1917, **85**, S. 280.
383. Olitsky, P. K. und B. S. Denzer, The passive transference of non specific antibodies. *Journ. of infect. dis.* 1917, **20**, S. 145.
384. Oppenheim, M., Anaphylaktischer Anfall nach Milchinjektion. *Wien. klin. Wochenschrift* 1917, Nr. 48.
385. Oppler, B., Kritisch-experimentelle Untersuchungen über Abderhaldens „spezifische“ Abwehrfermente. *Biochem. Zeitschr.* 1916, **75**, S. 211.
386. Otto, R. und Blumenthal, Erfahrungen mit dem Abderhaldenschen Dialysierverfahren. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap.*, **Orig.** **24**, 1916, S. 12.
387. — und P. A. Höfer, Die Prophylaxe der Serumkrankheit, im besonderen durch antianaphylaktische Schutzimpfungen. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* 1915, **80**, S. 1.
388. Pagniez, Ph., Conceptions actuelles sur la nature anaphylactique et le traitement de l'asthme. *Presse méd.* 1920, **28**, S. 65.
389. — und P. Lieutard, Phénomènes de type anaphylactique dans la pathogénie de certaines crises comitiales. *Presse méd.* 1919, **27**, S. 693.
390. — und P. Vallery-Radot, L'antianaphylaxie digestive. *Ann. de méd.* 1920, **8**, S. 303.
391. — — Étude physio-pathologique d'un cas d'urticaire géante. *Anaphylaxie et anti-anaphylaxie alimentaire.* *Presse méd.* 1916, S. 529.
392. Paillot, A., L'immunité acquise chez les insectes. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1920, S. 278.
393. Paneth, L., Refraktometrische Abbaustudien. *Med. Klinik* 1919, S. 898.
394. Pardi, U., Die Blutplättchen bei der Anaphylaxie. *Arch. ital. di biol.* 1915, **64**, S. 88.
395. Parisot, J. und P. Simonin, De l'anaphylaxie passive du liquide hydatique. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1920, **83**, S. 362.
396. — — Recherches sur la toxicité du liquide hydatique. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1920, **83**, S. 74.
397. — — Recherches sur l'anaphylaxie au liquide hydatique. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1920, **83**, S. 151.
398. — — V., L'accoutumance rapide aux poisons vermineux. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1920, **83**, S. 1146.
399. Pasteur Vallery-Radot, A propos de l'anaphylaxie à la quinine. *Antianaphylaxie et désensibilisation.* *Bull. de la soc. de pathol. exot.* 1920, **13**, S. 557.
400. Paulian, D. E., Origine anaphylactique des troubles nerveux produits par les vers intestinaux. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1915, **77**, S. 73.
401. Pelz und Jackson, An investigation of certain phenomena of allergy with special reference to the respiratory and circulatory system in relation to the cause of death. *Journ. of laborat. a. clin. med.* 1918, **3**, S. 387.
402. Penna, Cuenca und R. Kraus, El Tratamiento del carbunelo humano con el suero normal de bovino. *Rev. del instit. bacteriol. del Depart. Nac. de higiene.* Vol. II. Nr. 4, 1920.
403. Peterson, W. F., Serum changes following protein „shock“ therapy. *Arch. of internal med.* 1917, **20**, S. 716.
404. Pfeiffer, H., Zur Kenntnis der Hämolysinvergiftung und Eiereiweißanaphylaxie. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap.*, **Orig.** **23**, 1915, S. 515.
405. — Über das Verhalten der peptolytischen Fermente im Serum und Harne verbrühter und photodynamisch geschädigter Kaninchen. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap.*, **Orig.** **23**, 1915, S. 473.
406. — und Bessau, Zur Frage der giftabbauenden Funktion der bakteriolytischen Ambozeptoren. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1917, S. 1007.

407. Plaut, F., Über den Mechanismus der Abbauvorgänge bei dem Abderhaldenschen Dialysierverfahren. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap.*, **Orig.** **24**, 1916, S. 361.
408. Pontano, F., Intradermo-e sottocutaneoreazione con liquido cistico nelle echinococcosi umane. *Policlinico* 1920, **27**, S. 405.
409. Pfeiffer, H., Zur Kenntnis der Hämolysinvergiftung und Eiereiweißanaphylaxie. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap.*, **Orig.** **23**, 1915, S. 515.
410. Piettre, M. und A. Vila, I. Sur la séparation des protéines du sérum. II. Sur quelques propriétés de la sérine. *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences* 1920, **170**, S. 1466 und **171**, S. 371.
411. Pomaret, M., Considérations biochimiques sur les arsénothérapies de la syphilis. Thèse de méd. 1920.
412. — Crise nitroïde expérimentale chez le chien par injection intraveineuse de novarsénobenzol. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1921, **84**, S. 781.
413. — Au sujet de la note de M. Rubinstein sur l'action des sérums sur les arsénobenzènes. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1921, **84**, S. 355.
414. Pontano, Intradermo e sottocutaneoreazione con liquido cistico nelle echinococcosi umane. *Boll. d. R. accad. med. di Roma*, 1920, **46**, S. 187.
415. Porak, R., Bilieuse hémoglobinurique paludéenne et auto-anaphylaxie. *Bull. soc. méd. hôp.* 1918, S. 559.
416. Prausnitz, C. und H. Küstner, Studien über die Überempfindlichkeit. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Abt. I.*, **Orig.** **86**, 1921, S. 160.
417. Pribram, E. und E. Pulay, Zytotoxische und zytolytische Eigenschaften des Blutserums nach Injektion von Gehirnschubstanz. *Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap.* 1916, **18**, S. 1.
418. Rackemann, F. M., The relation of sputum bacteria to asthma. *Journ. of immunol.* 1920, **5**, S. 373.
419. Ramond, J., Serum Sickness in Diphtheria. *Progr. méd.* 1919, **34**, Nr. 39.
420. Ramirez, M. A., A report of some interesting cases of protein sensitization. *New York med. journ.* 1920, **112**, S. 115.
421. Randenborgh, A. van, Anaphylaktische Erscheinungen bei Proteinkörpertherapie. *Zentralbl. f. Gynäkol.* 1920, **44**, S. 1128.
422. Reeser, Heterologe Haemolysine und Praezipitine. *Nederlandsch Tijdschr. v. Geneesk.* 1920, **6**, S. 12.
423. Reitsstötter, J., Über die Goldzahl von normalem und pathologisch verändertem Blutserum. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap.*, **Orig.** **30**, 1920, S. 468.
424. Remlinger, P., Mort subite du Lapin au cours d'inoculations sous-cutanées de substance nerveuse homologue. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1919, **82**, S. 1098.
425. Rich, A. R., Condition of the capillaries in histamine shock. *Journ. of exp. med.* 1921, **33**, S. 287.
426. Richet, Ch., Un nouveau type d'anaphylaxie. L'anaphylaxie indirecte: leucocytose et chloroforme. *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences* 1914, **158**, S. 305.
427. — De l'anaphylaxie générale. Intoxication phosphorée et chloroforme. *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences* 1914, **158**, S. 1311.
428. — Brodin und St. Girons, Une nouvelle méthode d'antianaphylaxie (Méthode métatrophique). *Rev. de méd.* 1920, **37**, S. 7.
429. — — — Des phénomènes hématiques dans l'anaphylaxie et l'antianaphylaxie (crise hémoclastique). *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences* 1919, **168**, S. 369.
430. — — — De l'action immunisante du chlorure de sodium contre l'injection anaphylactique déchainante (Thérapeutique métatrophique). *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences* 1919, **159**, S. 9.
431. Rieckenberg, H., Eine neue Immunitätsreaktion bei experimenteller Trypanosomeninfektion: die Blutplättchenprobe. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap.*, **Orig.** **26**, 1917, S. 53.
432. Ritz, H. und H. Sachs, Die physikalische Theorie der Anaphylatoxinbildung. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* 1918, **86**, S. 234.

433. Ritz, H. und H. Sachs, Über Komplementinaktivierung durch Bakterien. Zeitschrift f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig. 26**, 1917, S. 483.
434. Rondoni, P., Sulla ipersensibilità delle cavie maidizzate di fronte al siero di sangue dei pellagrosi, con considerazioni sulla genesi della pellagra. Riv. pellagr. ital. 1914.
435. — R., La reazione flogistica nell' organismo in stato allergico studiata specialmente colla colorazione vitale mediante il trypanblau. Arch. di biol. normale e patologica 1915 und 1916.
436. Root, W. R., Serum Sickness and sudden death following the hypodermic administration of antitoxin. New York State Journ., of med. 1920, **20**, S. 264.
437. Rosenbaum, S., Untersuchungen über Abwehrfermente. Biochem. Zeitschr. 1920, **103**, S. 30.
438. Rosenbloom, J., Some remarks on the leucocytes in anaphylaxis of serum sickness. Journ. of laborat. a. clin. med. 1920, **5**, S. 671.
439. Roskam, J., Urticaire, peptone et anaphylaxie. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1921, **84**, S. 270.
440. Rößle, Über Anaphylaxie. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig. 26**, 1917, S. 589.
441. Rous, Wilson und Oliver, Experiments on the production of specific antisera for infections of unknown cause. III. The effects of a serum precipitin on animals of the species furnishing the precipitinogen. Journ. of exp. med. 1920, **31**, S. 253.
442. — Method for intravenous injection of guinea pigs. Journ. of exp. med. 1918, **27**, S. 459.
443. Rubinstein, Action des sérums sur les arsénobenzènes. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1921, **84**, S. 338.
444. Rumpf, F., Über die anaphylaktische Reaktion der Leber. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig. 21**, 1918, S. 489.
445. Ruppel, W. G., Das Verhalten von Eiweiß und Antitoxin gegenüber dem elektrischen Strom und die Isolierung von reinem antitoxischem Eiweiß aus Diphtherieserum auf elektro-osmotischem Wege. Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges., Berlin 1920, **30**, S. 314.
446. Rusznyák, S., Die Änderung des antitryptischen Titers des Serums bei der Anaphylaxie (2. Mitt.). Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig. 30**, 1920, S. 1.
447. Ryhiner, P., Über Milchinjektionstherapie. Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte 1919, S. 1337.
448. Sachs, H., Zur physikalischen Theorie der Anaphylatoxinbildung. Arch. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1920, **89**, S. 322.
449. — O., Anaphylaktischer Anfall nach Milchinjektion. Wien. klin. Wochenschr. 1918, S. 759.
450. Sagel, W., Intrakutane Rindereiweißreaktionen bei Katatonie und Hebephrenie. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr., **Ref. u. Erg. 53**, 1920, S. 312.
451. Sahli, H., Über das Wesen und die Entstehung der Antikörper. Schweiz. med. Wochenschr. 1920, **50**, S. 1129 u. 1153.
452. Sakamoto, T., Beiträge zur Kenntnis von Organextraktgiften. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig. 32**, 1921.
453. Salus, G., Das Abderhaldensche Dialysierverfahren und die Anaphylaxie. Biochem. Zeitschr. 1914, **65**, S. 381.
454. Salvatore, F., Un caso di tetano parziale monoplegico e morte per anafilassi. Gazz. d. osp. e d. clin. 1917, **38**, S. 5.
455. Saphier, J., Ein Fall von Salvarsanallergie. Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 5 und Schweiz. med. Wochenschr. 1920, S. 18.
456. Savini, E. und Th. Savini, Thyroide et anaphylaxie. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1915, **78**.
457. Schiff, T., Über das Auftreten spez. antihämolytischer Eigenschaften im normalen Serum nach Behandlung mit Organen des heterogenetischen Typus. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig. 29**, 1920, S. 543.
458. — Einfluß des Benzols auf die aktive Anaphylaxie des Meerschweinchens. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig. 23**, 1914, S. 61.
459. — und H. F. Moore, Versuche über Blutkörperchenanaphylaxie beim Meerschweinchen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig. 22**, S. 618.

460. Schiff, T., L'éosinophilie hémoclasique. *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences* 1921, **85**, S. 40.
461. Schiller, Ignace. Accidents sériques consécutifs aux injections des sérums homogènes. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1916, **79**, S. 562.
462. Schloß, B., Über Tuberkulose. *Berl. klin. Wochenschr.* 1917, S. 1156, 1176 u. 1199.
463. — O. M., Desensitization in cases of food idiosyncrasy. *Journ. of the Americ. med. assoc.* 1919, **73**, Nr. 10.
464. — Allergy in infants and children. *Americ. Journ. of dis. of childr.* 1920, **19**, S. 433.
465. Schmidt, C. L. A. und C. B. Bennett, Is hemoglobin antigenic? *Journ. of infect. dis.* 1919, **25**, S. 207.
466. — Studies on the formation and antigenic properties of certain compound proteins. *Univ. of California publ. in path.* 1916, **2**, S. 157.
467. — The antigenic properties of homocyanine. *Journ. of immunol.* 1920, **5**, S. 259.
468. — H., Über die Wirkung des Schüttelns auf Serum mit besonderer Berücksichtigung der Komplementwirkung des Meerschweinchenserums. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankheiten* 1919, **88**, S. 495.
469. — und F. Peemöller, Über einen Fall von Buchweizenüberempfindlichkeit, zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der Fettantikörper. *Med. Klinik* 1920, **16**, S. 752.
470. — P., Studien zur Frage der Entstehung des anaphylaktischen Anfalles. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* 1917, **83**, S. 89.
471. — und Schürmann, Zur Frage der Stärkekleisteranaphylaxie. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* 1918, **86**, S. 195.
472. — R., Zur Frage der „Herdreaktionen“, ihrer Spezifität und ihrer diagnostisch-therapeutischen Bedeutung. *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* 1919, **131**, S. 1.
473. Schulmann, P., Parenteral protein treatment of arthritis with special reference to milk injections; its relation to anaphylaxis. *Med. rec.* 1920, **98**, S. 47.
474. Seligmann, E. und Gutfeld, Praktische Untersuchungen mit der Bindungsreaktion von Sachs und Georgi zum Nachweis gekochten Fleisches. *Berl. klin. Wochenschr.* 1919, S. 964.
475. — und F. Klopstock, Über den Mechanismus der Tuberkulinreaktion. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig.* **28**, 1919, S. 454.
476. Serafini, G. und P. F. Zuccola, Ricerche sulle nefrolisine. *Pathologica* 1915, **7**, S. 429.
477. Sewall, H. und C. Powell, The conditions and characters of the immunity produced in the guinea pig by instillation of horse serum into the nose. *Journ. of exp. med.* 1916, **24**, S. 69.
478. Silvestri, T., Anafilassi-Idiosincrasia. *Pathologica* 1917, **9**, S. 271.
479. Simonds, J. P., Anaphylactic shock in dogs. *Journ. of infect. dis.* 1916, **19**, S. 746.
480. — The formation of conglutination thrombi in the liver of dogs after injections of Wittes peptone. *Journ. infect. dis.* 1919, **24**, S. 297.
481. — A study of the low blood pressures associated with anaphylactic and peptone shock. *Journ. of exp. med.* 1918, **27**, S. 539.
482. Sjöquist-Rhodin, T., Einige Erfahrungen über Luetin. *Dermatol. Wochenschr.* 1917, **65**, Nr. 40.
483. Smith, G. H. und M. W. Cook, The intracutaneous absorption of antigen. *Abstracts of bacteriol.* 1917, **1**, S. 34.
484. — M. J. und S. Ravitz, Epinephrine content of the suprarenal glands in anaphylaxis. *Journ. of exp. med.* 1920, **32**, S. 595.
485. — The temperature reactions in anaphylaxis. *Journ. of laborat. a. clin. med.* 1916, S. 902.
486. — The relation of certain drugs to the anaphylactic reaction and the bearing thereof on the mechanism of anaphylactic shock. *Journ. of immunol.* 1920, **5**, S. 239.
487. — J. H., Over-activity of the vagus and anaphylaxis. *Journ. nervous and mental dis.* 1917, **45**, S. 26.
488. Sordelli, A., H., Fischer, Wernicke und Pico, Sur les anticorps hétérogénétiques. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1921, **84**, S. 173.
489. — — Sur la précipitation de l'antigène hétérogénétique. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1921, **84**, S. 174.

490. Spolverini, L. M., Sulla dissensibilizzazione a mezzo del peptone del bambino sieroterapizzato. *Pediatria* 1920, **28**, S. 841.
491. Starck, v., Zur Behandlung des anaphylaktischen Anfalles. *Münch. med. Wochenschr.* 1917, S. 157.
492. Starin, W. A., The antigenic properties of gelatin. *Journ. of infect. dis.* 1918, **23**, S. 139.
493. Steinfield, E. und Kolmer, Allergic skin reactions on pneumonia. *Journ. of infect. dis.* 1917, **20**, S. 344.
494. Sterling, A., Protein Sensitiveness. *Penn. med Journ.* 1918, **22**, S. 135.
495. Stokes, J. H., Atropine and induced antianaphylaxis. *Journ. of the Americ. med. assoc.* 1919, **72**, S. 241.
496. Suto, K., Vermögen die Organzellen präparierter Meerschweinchen das Antigen zu binden nebst Versuchen über Bindung des Anaphylatoxins an Organe. 49. *Mitt. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig.* **22**, S. 106.
497. Szily, A. v., Anaphylaxieversuche mit sog. chemisch reinem Augenpigment. *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.* 1916, **56**, S. 79 und 197.
498. Tanaka, M., Passive Anaphylaxie und deren Verwertung zur Wertbestimmung der Immunsera. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig.* **23**, 1915, S. 389.
499. Taylor, E. A. und F. Hulton, On the formation of specific proteolytic ferments in response to the parenteral introduction of foreign protein. *Journ. of biol. chem.* 1915, **21**, S. 59.
500. Teale, F. H. und E. Bach, The nature of serum antitrypsin and its relation to autolysis and the formation of toxins in infection and in anaphylaxis. *Proc. of the roy. soc. of med.* 1920, **13**, S. 5.
501. — — The relation of the antitryptic titre of the blood to bacterial infection an anaphylaxis. *Proc. of the roy. soc. of med.* 1920, **13**, S. 43.
502. Thomsen, O., Studien über Anaphylaxie (Antianaphylaxie). *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig.* **26**, 1917, S. 213.
503. — Die Bedeutung des Komplementes für den anaphylaktischen Schock. *Zentralbl. f. Bakteriol.* 1919, **83**, S. 51.
504. Török, L. und P. Hári, Experimentelle Untersuchungen über die Pathogenese der Urticaria. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis* 1903, **65**, S. 21.
505. Tsuneoka, R., Über heterogenetische Antikörper. 3. *Mitt. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig.* **22**, S. 567.
506. Turnbull, J. A., Disturbances caused by proteins. *Boston med. a. surg. journ.* 1920 **182**, S. 493.
507. Tzanck, A., Essai de désensibilisation de certains eczémats professionnels. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1921, **85**, S. 10.
508. Uffenheimer, A. und J. Averbuch, Anaphylaxie und Lebertätigkeit. *Arch. f. Hyg.* **83**, S. 187.
509. Uhlenhuth und Joetten, Versuch einer Immunisierung gegen Tuberkulose mit massiven Antigendosen. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1920, S. 877 u. 901.
510. — — Beitrag zur Kenntnis der Biologie und der antigenen Wirkung der Tuberkelbazillen. *Dtsch. tierärztl. Wochenschr.* 1919, S. 431.
511. Ulrich, H. L., Experimental Pollinosis. *Journ. of immunol.* 1918, **3**, S. 453.
512. Ungermann, Untersuchungen über Tuberkuloseantikörper und Tuberkuloseempfindlichkeit. *Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte* 1915, **48**, S. 381.
513. Vaughan, V. C., The protein poison in immunity and disease. *Dominion M. Month, Toronto* 1917, **48**, S. 1.
514. van der Veer, The asthma problem. *New York med. Journ.* 1920, **112**, S. 392.
515. Vertés, Zur Pathogenese der Eklampsie. *Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol.* 1915, **43**, S. 361.
516. de Waele, H., L'évolution d'une cataracte traumatique chez un animal anaphylactisé contre l'albumine cristalliniene. *Scalpel* 1920, **73**, S. 400.
517. — Preponderating intervention of the vagus in the circulatory and respiratory system of anaphylactic shock. *Bull. de l'acad. roy. de méd. de Belgique* 1919, **29**, S. 435.
518. — Immunisation passive par les séroplasma administrés „par os“. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1921, **84**, S. 843.

519. de Waele, H., Transmission passive de l'immunité peptonique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1921, **84**, S. 267.
520. — Antianaphylaxie passive. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1921, **84**, S. 268.
521. — Antianaphylaxie et immunité antiinfectieuse. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1921, **84**, S. 269.
522. Wagner, G., Über die Verwendbarkeit der Ambozeptorbindungsreaktion nach Sachs und Georgi zum Nachweis von Fleischarten. Münch. tierärztl. Wochenschr. 1920, **71**, S. 729.
523. Waldmann, O., Versuche zum Nachweis der Anaphylaxie bei rotzkranken Pferden. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. 1918, **44**, S. 253.
524. Walker, J. C., The treatment of bronchial asthma with vaccines. Arch. of internal med. 1919, **23**, S. 220.
525. — Sensitization and treatment of bronchial asthmatics with pollens. Americ. Journ. of the med. sciences 1919, **57**, S. 409.
526. — Frequent causes and the treatment of perennial hay-fever. Journ. of the Americ. med. assoc. 1920, **75**, S. 782.
527. Wang, Ch. Y., Some experiments dealing with the question whether lipoids can act as antigens. Journ. of pathol. a. bacteriol. 1919, **22**, S. 224.
528. Wedel, H., von, The complement fixation test for tuberculosis. Journ. of immunol. 1920, **5**, S. 159.
529. Weichardt, W., Über unspezifische Leistungssteigerung (Protoplasmainaktivierung). Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 91.
530. Weil, R., The immune reaction to tuberculous infection. Journ. of the Americ. med. assoc. 1917, **68**, S. 972.
531. — Studies in Anaphylaxis. IV. A study of the cellular theory by the graphic method. Journ. of med. research 1914, **30**, S. 87.
532. — Equilibrium in the combination and the dissociation of precipitates. Proc. of the New York pathol. soc. (U. S. A.) 1915, **15**, S. 132.
533. — Studies in anaphylaxis. XIII. The activation of antibody by the cell. Journ. of med. research 1915, **32**, S. 107.
534. — Studies in anaphylaxis. XIV. On the relation between precipitin and sensitizin. Journ. of immunol. 1916, **1**, S. 1.
535. — Anaphylatoxin and the mechanism of anaphylaxis. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. 1915, **13**, S. 37.
536. — Characteristics of the precipitin reaction. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. 1916, **13**, S. 200.
537. — Studies in anaphylaxis. VII—XI. Journ. of med. research **30**, S. 299.
538. — Anaphylaxis in the dog. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. 1917, **14**, S. 117.
539. — Experiments in antisensitization. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig. **23**, 1914, S. 1.
540. — Studies in anaphylaxis. XVIII. The mechanism of delayed choc. Journ. of immunol. 1916, **2**, S. 95.
541. — Anaphylaxis in dogs. A study of the liver in shock and in peptone poisoning. Journ. of immunol. 1917, **2**, S. 525.
542. — Further studies in serum sickness. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. 1916, **14**, S. 60.
543. Weill, E., Traitement de l'intolérance du nourrisson pour le lait par l'infection sous-cutanée de lait. Presse méd. 1919, **27**, S. 601.
544. Weismann, R., Accidents graves consécutifs aux piqûres des meduses. Intervention de l'anaphylaxie. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1915, **78**, S. 391.
545. Wells, H. G. und Th. B. Osborne, Anaphylaxis reactions between proteins from seeds of different genera of plants. The biologic reactions of the vegetable proteins. VII. Journ. of infect. dis. 1916, **19**, S. 183.
546. — The present status of the problems of anaphylaxis. Rev. Physiol. 1921, **1**, S. 1.
547. — et Th. B. Osborne, The anaphylactic reaction with so-called proteoses of various seeds. The biologic reactions with vegetable proteins. VI. Journ. of infect. dis. 1915, **17**, S. 259.
548. — The antigenic properties of β -Nucleoproteins. Journ. of biol. chem. 1916, **28**, S. 11.

549. Werigo, Sur la cause et le mécanisme de l'anaphylaxie d'après les expériences de Mélik-Megrabow. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1916, **79**, S. 87.
550. Wetzel, M., Über das Verhalten des Komplementes bei der Pankreatinvergiftung. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1914, **77**, S. 149.
551. Whipple, Cooke und Stearns, Proteose intoxications and injury of body protein. Journ. of exp. med. 1917, **25**, S. 479.
552. — und van Slyke, Proteose intoxications an injury of body protein. Journ. of exp. med. 1918, **28**, S. 213.
553. White, B., Some experiments in anaphylaxis with the lipoids of the tubercle bacillus. Journ. of med. research **30**, S. 393.
554. — C. P., Anaphylactic phenomenon in eczema, etiology and treatment of disease. Journ. of cut. dis. 1916, **34**, S. 57.
555. — W. H., Idiosyncrasy to drugs. West London med. Journ. 1920, **25**, S. 59.
556. Widal, Abrami und Brissaud, Etude sur certains phénomènes de choc observés en clinique. Signification de l'hémoclasie. Presse méd. 1920, **28**, S. 181.
557. — — und E. Joltrain, Réactions d'ordre anaphylactique dans l'urticaire. La crise hémoclasique initiale. Bull. soc. méd. d. hôpit. 1914, S. 256.
558. — — und M. N. Jancovesco, I. Possibilité de provoquer la crise hémoclasique par injection intraveineuse du sang portal pendant la période digestive. Action du foie sur les protéides de désintégration incomplète provenant de la digestion et charriés par la veine-porte. II. L'épreuve de l'hémoclasie digestive dans l'étude de l'insuffisance hépatique. III. L'épreuve de l'hémoclasie digestive et l'hépatisme latent. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences 1920, **171**, S. 74, 148, 225.
559. — und Pasteur Vallery-Radot, Anaphylaxie à l'antipyridine après une longue phase de sensibilisation. Désensibilisation. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences 1920, **170**, S. 219.
560. Widmer, H., Über enteritische Erscheinungen bei der Serumkrankheit. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1918, **125**, S. 51.
561. Willheim, R. und S. Szandicz, Über das Verhalten des Serums gegenüber nativen Plazentazellen. Biochem. Zeitschr. 1914, **65**, S. 219.
562. Wilson, G. W. und J. Oliver, Experiments on the production of specific antisera for infections of unknown cause. III. Nephrotoxins: their specificity as demonstrated by the method of selective absorption. Journ. of exp. med. 1920, **32**, S. 183.
563. Wisser, H., Zur Serumkrankheit. Münch. med. Wochenschr. 1920, **67**, S. 668.
564. Wodehouse, Immunochemistry of the proteins of horse dander. Journ. of immunol. 1917, **2**, S. 237.
565. — Immunochemical studies of the proteins of cat hair. Journ. of immunol. 1917, **2**, S. 227.
566. — Immunochemistry of the proteins of dog hair. Journ. of immunol. 1917, **2**, S. 243.
567. — und Olmsted, Preparation of animal food proteins for anaphylactic tests. Boston med. a. surg. Journ. 1917, **177**, S. 85.
568. Wohlgenut, Zur Frage der Verwendung von Pferdenierenantiserum zum Nachweis von Pferdefleisch. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1920, S. 285.
569. Yamakami, Haemolytic fever. Journ. of pathol. a. bacteriol. 1920, **23**, S. 388.
570. Yamakawa, S., The autodigestion of normal serum through the action of certain chemical agents. Journ. of exp. med. 1918, **27**, S. 689 u. 711.
571. Zingher, A., Further studies with the Schick test. Arch. of internal med. 1917, **20**, S. 392.
572. Zinsser, A., Ist die Eklampsie eine Eiweißzerfallstoxikose? Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 1916, **78**, S. 454.
573. — H., On the nature of bacterial toxæmia. Journ. of immunol. 1920, **5**, S. 265.
574. — und J. G. Dwyer, On the immunization of animals with bacterial proteotoxins (anaphylatoxins). Journ. of exp. med. 1914, **20**, S. 387.
575. — — Proteotoxins (anaphylatoxins) and virulence. Journ. of exp. med. 1914, **20**, S. 582.
576. — und J. T. Parker, Studies on bacterial anaphylaxis and infection. Journ. of exp. med. 1917, **26**, S. 411.

577. Zironi, A., Fenomeno paradosso e anafilassi nelle malattie infettive. Boll. d'istit. sieroterapico Milanese. 1920.
578. Zunz, E., Recherches sur l'anaphylaxie. Contribution à l'étude des effets de l'injection intraveineuse de sérum traité par l'agar ou la pararabine chez les cobayes neufs. Journ. physiol. et pathol. gén. **17**, S. 470.
579. — Des effets de l'injection intraveineuse de diglycine, de tétraglycine et de pentaglycine chez le lapin. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1917, **80**, S. 562.
580. — Recherches sur l'anaphylaxie par l'injection intraveineuse de glycyglycine, de triglycyglycine et de tétraglycyglycine chez le lapin. Journ. de physiol. et pathol. gén. **17**, S. 446.
581. — und Diakonoff, Anaphylaxis produced by Diglycyglycine. Biochem. Journ. 1916, **10**, S. 160.
582. — — Des effets de l'injection intraveineuse de triglycine chez le lapin. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1915, **78**, S. 427.
583. — et M. G élat, Des effets de l'injection intraveineuse de sérum traité par l'agar chez les lapins neufs. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1915, **78**, S. 428.
584. — — The effects of serum treated with agar. Journ. of exp. med. 1916, **24**, S. 246.
585. — und M. v. Geertruyden, De l'action de l'hirudine in vitro et in vivo sur les effets toxiques du sérum traité par l'agar. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1920, **83**, S. 1561.
586. — — -Bernard, Action de l'hirudine sur les accidents anaphylactiques etc. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1921, **84**, S. 287.
587. — et P. György, A propos du pouvoir protéoclastique du sang au cours de l'anaphylaxie. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1914, **77**, S. 532.
588. — — A propos de la toxicité des protéoses et de l'anaphylaxie par ces composés. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig. 23**, 1914, S. 296.
589. — — Recherches sur le pouvoir protéoclastique du sang au cours de l'anaphylaxie. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig. 23**, 1915, S. 402.
590. — und Ch. Mohilevith, The effects of serum treated with pararabin. Journ. of exp. med. 1917, **25**, S. 211.
591. — — Des effets de l'injection intraveineuse du sérum traité par la pararabine chez les lapins neufs. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1916, **79**, S. 601.

IV. Die Leistungssteigerung als Grundlage der Proteinkörpertherapie.

Von

Wolfgang Weichardt-Erlangen.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Vorwort	276
Höhermolekulare Eiweißspaltprodukte wirken, parenteral einverleibt, in größeren Dosen lähmend	278
Darstellung höhermolekularer Spaltprodukte, die in großen Dosen im Sinne der Lähmung, in kleinen im Sinne der Anregung wirken	281
Studium der lähmenden Wirkung durch den Injektionsversuch	282
In kleinen Dosen wirken höhermolekulare Eiweißprodukte leistungssteigernd . . .	284
Studium der anregenden Wirkung kleiner Dosen an verschiedenen Organsystemen: Herz, Blutkatalysator, blutbildende Organe, Beziehungen der Leukozytenwerte, der Temperatur und des Stickstoffwechsels zueinander. Antikörperbildung im Gegensatz zur Resistenzerhöhung gegenüber der Cholerainfektion	284
Kritik der Antikörpersteigerung bei spezifisch sensibilisierten Tieren nach unspezifischer Beeinflussung	295
Gastroknemiuszuckungskurve bei der Maus	297
Die gleichen Erscheinungen sind am Gesamtorganismus mit den verschiedensten chemisch definierbaren Substanzen hervorzubringen, wenn man sie in kleinen Dosen häufig einverleibt (Pausenversuch)	299
Sekundäre Abspaltung leistungssteigernder Gruppen im Tierkörper	302
Studien über die Wachstumsförderung eingedrungener Krankheitserreger durch im Körper entstehende Spaltprodukte	307
Physikalisch-chemische Gesichtspunkte	313
Die Frage der Überempfindlichkeit bei Proteinkörpertherapie	314
Nomenklatur	317
Einige Resultate neuerer Forschung des Kohlehydratabbaues und der Synthese. .	319
Ausblicke: Karzinombetrachtungen vom Standpunkte neuzeitlicher Proteinkörpertherapie, spezifische Leistungssteigerung	320
Literatur	322

Vorwort.

Seit einigen Jahren spielt die Proteinkörpertherapie eine besondere Rolle im medizinischen Schrifttum. Eine nicht mehr zu übersehende Anzahl theoretischer und praktischer Abhandlungen ist in den verschiedensten Fachzeitschriften erschienen. Jetzt ist das, was ich im Jahre 1918 gewünscht habe, ersichtlich:

„Es gibt wohl fast kein Gebiet, auf welchem nicht Hilfsmittel für die Weiterforschung nach dieser Richtung gefunden werden können.“

Aber auch eine Gefahr, auf die ich damals hinwies, ist bedenklich näher gerückt:

„Daß die einheitliche Auffassung wieder verloren geht, und daß Teilresultate zu rasch für praktische Zwecke herangezogen werden.“

Wir stehen alle auf den Schultern eines R. Virchow und anderer älterer Forscher. Schon die alten Transfusoren hatten, worauf Bier mit Recht hinweist, empirisch oft eine erstaunlich richtige Einstellung auf die Erfordernisse der Proteinkörpertherapie erreicht.

Das Arndt-Schulzische Gesetz, wonach große Dosen lähmen, kleine anregen, war in seinem Geltungsbereiche für Eiweiße und Eiweißspaltprodukte experimentell zu beweisen und ist für das Studium auf diesem Gebiete von außerordentlicher Wichtigkeit. Ebenso grundlegend und wichtig waren aber auch die quantitativ vorbildlich exakten Untersuchungen und Auffindungen R. Pfeiffers, der den Unterschied zwischen der Resistenzerhöhung des nicht spezifisch vorbehandelten Individuums und der Immunität des mit Cholerabazillen vorbehandelten gegenüber der Cholerainfektion erkannte.

A. Bier selbst hat das Verdienst, der neuzeitlichen praktischen Medizin die Errungenschaften der alten Transfusoren hinübergerettet zu haben an der Hand seiner für viele praktische Bedürfnisse so wichtigen Symptome und Begriffe des „Heilfiebers“ und der „Heilentzündung“¹⁾.

Unter den Vorläufern der Proteinkörpertherapie sind vor allem auch Buchner und Hahn, Krehl und Matthes zu nennen. Buchner fand, daß auch die Proteine anderer Bakterienarten imstande sind, bei mit einer bestimmten Bakterienspezies vorbehandelten Tieren vermehrte Temperaturerhöhung hervorzurufen. Krehl stellte fest, daß nach Injektion von Eiweißen der verschiedensten Herkunft und deren Abkömmlingen (Albumosen, Peptonen usw.) Fieber entsteht. Er konstatierte ferner, daß bei wiederholten Injektionen höheres Fieber zustande kommt. Matthes injizierte die gleichfalls Fieber erzeugenden Albumosen. Analog dem Buchnerschen Befund fanden diese Autoren, daß unter dem Einfluß von Bakterien stehende Tiere (z. B. tuberkulöse Tiere) auch nach Injektion von Albumosen mit Temperatursteigerung reagierten; wenn auch die Dosen viel größer gewählt werden mußten, wie bei Tuberkulin, ist doch dieser Parallelismus bemerkenswert. M. Hahn diskutierte bereits im Jahre 1901 die Möglichkeit, daß die Heilsera, z. B. Pestserum, wenn sie in größeren Mengen angewendet werden, eher den aspezifischen als den spezifischen Faktoren ihre Wirksamkeit verdanken.

¹⁾ Mayr versteht unter Reinflammatio „die künstlich hervorgerufene, aus der bestehenden chronischen Entzündung heraus künstlich erzeugte akute, hochakute neue Entzündung oder Heilentzündung“.

Schittenhelm und Weichardt studierten im Jahre 1912 in einer Serie von Arbeiten den Einfluß parenteral verabreichter Proteinsubstanzen verschiedenster Herkunft auf das Blutbild, die Körpertemperatur und den Stoffwechsel. Sie versuchten eine biologische Differenzierung verschiedener Eiweiße und Eiweißspaltprodukte und stellten ein vorläufiges Schema der Aufspaltungen auf, wie sie im Körper bei parenteraler Eiweißinjektion vor sich gehen.

Eugen Fränkel hatte schon im Jahre 1893 Typhusranke mit Typhuskulturen behandelt. Im Anschluß daran behandelte Th. Rumpf Typhusranke mit Pyozyaneuskulturen. Es wird über ganz ähnliche Erfolge berichtet, wie sie neuerdings wieder angegeben werden: Fieberverlauf und Allgemeinbefinden werden so günstig beeinflußt, daß schon nach wenigen Tagen von Heilung gesprochen wird.

Noch viele andere wären zu nennen. In den Schriften von Kronecker, W. Roux, Abderhalden, Goldscheider, Doerr, v. Gröer u. a. finden sich Anschauungen und Befunde, die wertvolle Bausteine unserer heutigen Erkenntnis sind.

Immerhin, die Proteinkörpertherapie beschränkte sich, von den Transfusionen der älteren Ärzte abgesehen, nur auf Versuche, die gewöhnlich bald wieder aufgegeben wurden und meist einen inneren Zusammenhang vermissen lassen, jedenfalls keine größere Verbreitung gewannen. Man kann an der Hand der Literatur leicht nachweisen, daß die neue, so intensive und fruchtbringende Bearbeitung dieses Gebietes erst einsetzte, nachdem ihm eine einheitliche Grundlage gegeben worden war durch scharfe Betonung des Wesentlichen, das diese Therapie kennzeichnet. Es war der Begriff der omnizellulären Leistungssteigerung durch unspezifische Beeinflussung, wie ich ihn seit Jahren an sensibilisierten Tiere einerseits und am normalen andererseits experimentell verfolgte, welcher sich als gemeinsame Grundlage außerordentlich bewährte. Dieses Prinzip, das äußerlich so verschiedenartig erscheinende, innerlich zusammenhängende Gebiet vom Standpunkte der Leistungssteigerung aus zu betrachten, faßt alle Symptome einheitlich zusammen.

R. Schmidt war es, der als Kliniker zuerst auf diese Zusammenhänge hinwies und den Begriff der Proteinkörpertherapie aufstellte. Zahlreiche Autoren stellten sich auf diesen Standpunkt und teilten wertvolle Neuaufdeckungen mit, die experimentell gewonnenen Resultate standen in gutem Einklang mit früheren Erfahrungen und bestätigten ihre Richtigkeit, die vielfach angezweifelt worden war. Eine neue, sich deutlich abzeichnende Etappe in der Erforschung der Proteinkörpertherapie war erreicht¹⁾. Opitz, Lindig, v. Jaschke u. a. verwerteten die Proteinkörpertherapie auf diesen Grundlagen zuerst für gynäkologische Zwecke, ihnen folgten mit weiteren klinischen Mitteilungen Borchardt, v. d. Velden, Zimmer, Riedel u. a., s. S. 305.

Natürlich genügt auch der Begriff der omnizellulären Leistungssteigerung, so klärend, vereinheitlichend und nutzbringend er sich auch auf diesem Gebiete erwiesen hat, auf die Dauer nicht dem Kausalitätsbedürfnis. Er ermuntert zu weiterer Erforschung des Zustandekommens. Besonders sind physikalisch-

¹⁾ Alle unsere sog. „Erklärungen“ auf naturwissenschaftlichem Gebiete sind bekannterweise nur Etappen auf dem Wege der Weiterforschung.

chemische Gesichtspunkte, insofern sie auf experimenteller Grundlage beruhen und nicht nur einen „Mißbrauch physikalisch-chemischer oder kolloidchemischer Phraseologie“¹⁾ darstellen, zu begrüßen.

Im allgemeinen läßt sich die begreifliche Absicht vieler neuerer Forscher, eine möglichst umschriebene originelle Ursache für die Wirkung der Proteinkörpertherapie zu finden, nicht verkennen; so sollen nach einer neueren Arbeit aus der Minkowskischen Klinik in Breslau Parasympathikus- resp. Sympathikusreize von ausschlaggebendem Einfluß sein, andere sehen wieder in der entzündeten Zelle oder den Leukozyten den Angelpunkt.

Ich möchte diesen Erklärungsversuchen gegenüber auf Grund langjähriger Erfahrung zunächst eine sehr skeptische Stellung einnehmen. Die Verhältnisse auf diesem Gebiete sind zweifellos viel komplizierter, als daß eine einheitliche Ursache angenommen werden könnte, wir würden meines Erachtens leicht in bezug auf die Ursache in den gleichen Fehler verfallen, der früher bereits nach anderer Richtung gemacht worden ist: die Proteinkörpertherapie von einem Symptom aus zu erklären und sie davon abhängig zu machen.

Eine starke Gefahr für die sachgemäße Weiterentwicklung dieser Forschung sehe ich darin, daß von verschiedenen Seiten in der letzten Zeit meines Erachtens weit über Gebühr der Begriff der omnizellulären Leistungssteigerung auf Gebiete übertragen wurde, wo er absolut unangebracht ist.

Die Spezifitätsforschung der letzten Jahrzehnte hat uns, vor allem seit v. Behrings bahnbrechender Entdeckung, die verschiedensten spezifischen Antikörper aufgedeckt. Das immunisierte oder sensibilisierte Tier reagiert spezifisch auch nach unspezifischer Beeinflussung. Spezifische Organleistungen, spezifische Produkte der inneren Sekretion sind weitgehendst charakterisiert worden. Der Ausbau der von Ehrlich inaugurierten Chemotherapie durch parasitotrope Mittel wird an vielen Orten mit Erfolg gefördert. Alle diese Studien erfordern eine spezielle Technik, zu deren Ausführung besondere Vorbildung nötig ist.

Einen Wunsch möchte ich hier am Schluß im Interesse gedeihlichen Fortschritts anfügen, den, daß insbesondere jüngere Autoren, denen vermeintlich neue, den bisherigen nicht entsprechende Befunde auf dem Gebiete der unspezifischen Therapie gelungen sind, die früheren zum mindesten als das Resultat gleichen Strebens nach Erkenntnis ansehen und ihre Mitteilungen nicht in die Form überlegener ironisierender Polemik, die oft nur die eigene Unsicherheit verdeckt, kleiden möchten.

Daß französische Autoren (z. B. Widal, Presse médicale) jetzt alle Fortschritte und deren Uranfänge auch auf diesem Gebiete in überheblichem Tone lediglich französischen Forschern zuschreiben, war zu erwarten.

Höhermolekulare Eiweißspaltprodukte wirken, parenteral einverleibt, in größeren Dosen lähmend.

Die bekannte Tatsache, daß eine anfangs spielend leichte Leistung bei dauernder Wiederholung schwieriger und schwieriger wird und die Leistung kleiner und kleiner ausfällt, ist am besten dadurch zu erklären, daß Stoffwechselprodukte,

¹⁾ Siehe Doerr.

die auf den Ablauf des Vorganges lähmend wirken, gebildet werden (Ermüdungsstoffe).

Ermüdet man ein Tier durch stundenlanges ununterbrochenes Nachhintenziehen auf rauher Unterlage ¹⁾, so gerät es in einen Zustand hochgradiger Benommenheit. Die Atmung ist stark verlangsamt, die Körpertemperatur erniedrigt. Durch Periostrreflexe oder Faradisieren der Gesamtmuskulatur kann der Symptomkomplex bis zum Stillstand der Atmung gesteigert werden, das Herz schlägt nach dem Atemstillstand noch.

Nimmt man an, daß dieser Ermüdungstod letzten Endes auf lähmende Stoffwechselprodukte zurückzuführen ist, so müssen solche Abbauprodukte unser besonderes Interesse erwecken, durch welche bei parenteraler Einverleibung der beschriebene Symptomkomplex hervorgerufen werden kann.

Bekanntlich ist der Kohlehydratabbau und seine Synthese die vornehmste Quelle der Muskelkraft. Durch die Untersuchungen von Fletcher, Hill, Embden, v. Fürth, Wacker u. a. sind die dabei in Frage kommenden Verhältnisse gerade in den letzten Jahren unserem Verständnisse näher gebracht worden (siehe S. 319).

Zweifellos bestehen Wechselbeziehungen zwischen Milchsäure, die bei Glykogenzerfall entsteht, und Eiweiß. So dürfte bei den häufig vorkommenden Zustandsänderungen, die bei wiederholter starker Muskelanstrengung entstehen, auch der Bestand der Eiweiße des Muskels nicht vollkommen intakt bleiben (siehe S. 309).

Wollte man ein Studium der bei der Ermüdung entstehenden lähmenden Produkte beginnen, so war es zunächst nötig, sie in größeren Mengen gleichwirkend herzustellen. Sie mußten dann im Versuche, Tieren einverleibt, die gleichen allgemeinen Symptome hervorrufen, wie sie nach hochgradiger Ermüdung zu beobachten sind: Temperaturerniedrigung, Sopor, Atemverlangsamung.

Bei der Mannigfaltigkeit der Gemische, die aus hochgradig ermüdeten Muskeln gewonnen worden waren, begegnete das Studium naturgemäß besonderen Schwierigkeiten.

Es seien hier einige Gesichtspunkte festgelegt, die bei diesen Arbeiten leitend waren: Zunächst mußte ein besonders rasches Verarbeiten des Materials bei niedriger Temperatur angestrebt werden, damit vor allem bakterielle Verunreinigungen, die sich ja in organischen Substanzen außerordentlich schnell einstellen, vermieden wurden.

Schon bei den ersten Versuchen fiel es auf, daß die von den dialysierbaren Substanzen befreiten Muskelpreßsäfte, parenteral einverleibt, allgemeine Erscheinungen hervorriefen, die denen nach hochgradigsten körperlichen Anstrengungen sehr ähnlich waren: Temperaturerniedrigung, Atemverlangsamung, Sopor.

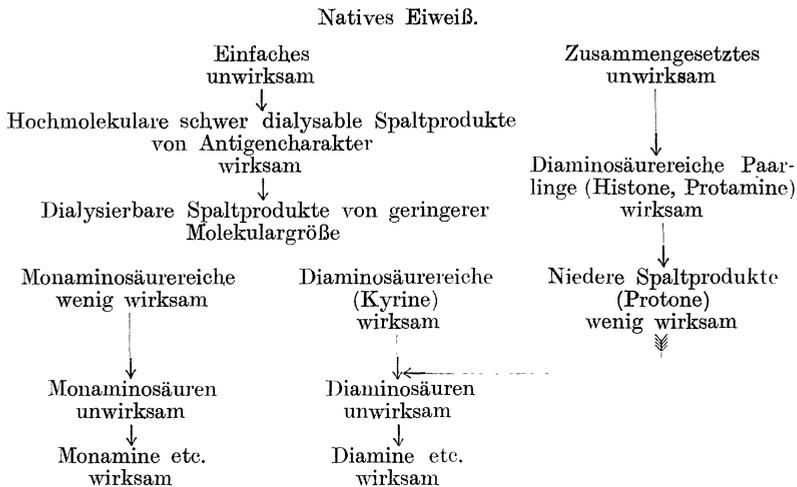
Der Schluß, daß solche Produkte auch im Körper gebildet werden, war nicht von der Hand zu weisen. Als gesichert kann jedenfalls gelten, daß bereits hochmolekulare Spaltprodukte des Eiweißes allein, wenn man sie in größerer

¹⁾ Der Laufapparat führt nicht immer zu hochgradiger Ermüdung, da die Tiere in ihm nach einer gewissen Zeit sich passiv mit fortreißen lassen und nicht weiter ermüdet, wohl aber geschädigt werden.

Menge subkutan einverleibt, im Sinne der Lähmung wirken können. Sie müssen deshalb neben den Spaltprodukten des Kohlehydratstoffwechsels beim Studium dieser Vorgänge durchaus berücksichtigt werden.

Die Entfernung parenteral einverleibter oder parenteral entstehender Eiweißspaltprodukte kann auf die verschiedenste Weise geschehen. Fermentativer Abbau, Oxydationsprozesse können in Frage kommen. Die Ausspülung durch den Blutstrom spielt zweifellos eine erhebliche Rolle. Die beiden erstgenannten Vorgänge brauchen durchaus nicht zu unwirksamen Produkten zu führen. Was den Abbau anbetrifft, so war er gerade in den letzten Jahren das Objekt eifrigster Forschung zur Kenntnis der Überempfindlichkeitsvorgänge, die auf Gifte zurückgeführt wurden, welche bei parenteralem Abbau entstehen.

Auch hier stehen die krampfartigen Erscheinungen, wie sie durch niedermolekulare, zum Teil chemisch definierbare Spaltprodukte, so durch das Imidazolyläthylamin, hervorgerufen werden, im Vordergrund. Charakteristisch hierfür sind die Krämpfe des anaphylaktischen Anfalls und der Bronchospasmus, der zur Lungenblähung, dem Charakteristikum des anaphylaktischen Todes führt. Schittenhelm und ich haben in Nr. 2 der Münch. med. Wochenschr. 1912 ein vorläufiges Schema der bei derartigen Aufspaltungen in Frage kommenden Produkte aufgestellt:



Bei einmaliger Injektion wirken parenteral, und zwar subkutan, im Sinne reiner Ermüdung lediglich höhermolekulare Spaltprodukte. Den höhermolekularen, nicht oder schwer dialysierbaren frisch hergestellten Eiweißspaltprodukten habe ich stets auf Grund zahlreicher Tierversuche eine Sonderstellung zugewiesen. Nur bei ihnen fand ich schon in meinen allerersten Studien z. B. die „reinen“ Symptome, wie sie auch das hochgradig ermüdete Tier darbietet.

Ich glaube nicht, daß mit einmaliger Injektion weniger hochmolekularer Spaltprodukte dieser Symptomkomplex voll zu erzielen sein wird. Das kann an zwei Ursachen liegen.

1. An der physikalischen Beschaffenheit der höhermolekularen adialysablen oder schwer dialysierbaren Eiweißabkömmlinge.

2. An der Vielheit der Gruppen, welche zur „reinen“ biologischen Wirkung nötig sind.

Übrigens ist von mir bereits im Jahre 1906 festgestellt worden, daß kolloidale Metalle ebenso wirken können, wie hochmolekulare Eiweißspaltprodukte. Ferner auch kristalloide Substanzen, wenn man sie nur in kleinen Dosen, die unter der Schwelle der direkt chemischen Giftwirkung liegen, in Pausen (etwa alle 10 Minuten) einverleibt. (Pausenversuche S. 299). Ich zog daraus den Schluß, daß gleiche oder ähnlich wirkende Gruppen nach Zuführung der verschiedensten Energiearten im Körper abgespalten werden.

Die beschriebenen Erscheinungen des hochgradig ermüdeten Tieres: Temperaturerniedrigung, Atemverlangsamung, Sopor sind nicht rein ausgesprochen, wenn die Dialysate von Muskelpreßsäften ermüdeten Tiere in größeren Mengen eingespritzt wurden. Hier beherrschten vor allen Dingen krampfartige Erscheinungen das Symptombild, wie sie auftreten, wenn größere Mengen kristalloider Substanzen auf einmal Tieren parenteral einverleibt werden.

Stellt man sich auf den Standpunkt, daß der bei hochgradiger körperlicher allgemeiner Ermüdung erzielte Zustand letzten Endes auf lähmende Stoffwechselprodukte zurückzuführen ist, so ist anzunehmen, daß dabei der Abbau, die Oxydation und die Ausscheidung schon versagen, ehe der Prozeß zu den Endprodukten geführt hat und daß es nicht lediglich diese sind, welche für das erste Stadium des Ermüdungsprozesses in Frage kommen.

Darstellung höhermolekularer Spaltprodukte, die in großen Dosen im Sinne der Lähmung, in kleinen im Sinne der Anregung wirken.

Zur Darstellung höhermolekularer, im Injektionsversuch lähmend wirkender Eiweißspaltprodukte bedienten sich Weichardt und Schwenk der Elektrolyse:

Von möglichst feinzerriebenen Eiweißpulver¹⁾ werden 10 g mit 80 ccm physiologischer Kochsalzlösung in einem Tondiaphragma gut benetzt und eine halbe Stunde lang mit einer Rührelektrode gerührt, um eine möglichst gleichmäßige Verteilung zu erzielen. Hierauf wurde der elektrische Strom eingeschaltet und unter fortgesetztem Rühren eine halbe Stunde lang elektrolysiert. Dabei dient die Rührelektrode als Kathode.

Nebstehende Übersichtsskizze zeigt die verwendete Anordnung.

D. ist das Tondiaphragma, in dem sich das zu elektrolysierende Eiweiß befindet. In diesem wird die aus Nickel gefertigte Rührkathode RK durch einen kleinen Elektromotor, mit etwa 150 Umdrehungen in der Minute gedreht. Elektrolysiert wurde mit Gleichstrom von 220 Volt mit einem vorgelegten (Glühlampenwiderstand L. A ist die Anode (Platin) und G ein Glasgefäß, das mit physiologischer Kochsalzlösung be-

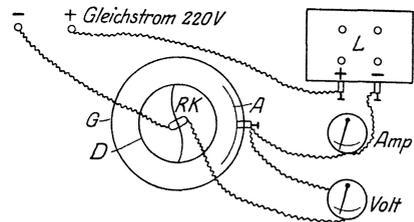


Abb. 1.

¹⁾ Auch das Eiweißpulver darf nur durch rasches Trocknen von nativem Eiweiß, am besten Hühnereiweiß, bei Temperaturen, die 37° nicht übersteigen, hergestellt sein.

schiekt wurde. Als Kathode wurde ein S-förmig gekrümmtes Nickeldrahtnetz (5 : 5 cm) gebraucht. Die ganze Apparatur stand in einem großen kühlen Wasserbad, um die Temperatur möglichst niedrig und konstant halten zu können. Die Stromstärke wurde auf 2,0 Amp. gehalten. Die Tonzelle wurde nach dem Gebrauch mit einer weichen Bürste sorgfältig gereinigt und, während sie nicht gebraucht wurde, unter Wasser aufbewahrt. Nach dem Abstellen des Stromes wird der stark alkalische Inhalt der Tonzelle in ein Becherglas entleert und tropfenweise vorsichtig mit verdünnter Salzsäure versetzt, so lange bis die Reaktion schwach sauer geworden ist. Man muß jedesmal nach dem Zusatz einiger Tropfen Salzsäure mit einem Glasstab gut umrühren, um eine gleichmäßige Verteilung zu erzielen. Hierauf zentrifugiert man, um so die klare, schwach saure oder neutrale Flüssigkeit von den nicht gelösten Eiweißanteilen zu trennen. Diese Lösung wird nun möglichst genau neutralisiert und in einer Schale im Faust-Heim etwa auf den 10. Teil eingedampft, sodann in dünner Schicht gegen fließendes kaltes Wasser längere Zeit dialysiert. Man füllt dann so weit auf, daß eine 10 bis 30%ige Lösung (von der ursprünglichen Pulvermenge aus gerechnet) entsteht und spritzt dann 0,5—1 ccm eventuell mehrmals, bis zum Eintritt der gewünschten Wirkung ein ¹⁾).

Ferner bedienten sich Weichardt und Schwenk vielfach als Aufspaltungsmittel des Wasserstoffsperoxyds, auf dessen Geeignetheit schon Sieber aufmerksam gemacht hat. Sterile Stauungs-Aszitesflüssigkeit diente als Ausgangsmaterial.

Zu 10 Liter derselben werden 10 g Natriumhydroxyd, das vorher in wenig Wasser gelöst wurde, unter starkem Rühren zugefügt. Dazu kommen 50 ccm 30%iges Perhydrol (Merck). Die Flasche wird 3 Tage lang bei 37° im Brutschrank belassen und sodann in den Eisschrank gesetzt.

Vor der Verwendung werden 200 ccm mit Salzsäure auf schwach saure Reaktion (Lackmus) gebracht und eine Nacht hindurch in dünner Schicht gegen kaltes fließendes Wasser dialysiert. Sodann wird das auf dem Dialysator Befindliche im Faust-Heim-Apparat bei einer 40° nicht übersteigenden Temperatur auf 20 ccm eingedunstet und dann in einem kleineren Dialysator wiederum gegen fließendes Wasser einige Stunden dialysiert bis ca. 1% Kochsalzgehalt zurückbleibt (1 ccm wird zur Kochsalzbestimmung verascht).

Studium der lähmenden Wirkung durch den Injektionsversuch.

Der Injektionsversuch kann zweifellos wertvollen Aufschluß geben, jedoch ist zu bedenken, daß man kaum jemals experimentell durch parenterale Einverleibung von Spaltprodukten einen Zustand erzeugen kann, der vollkommen dem gleicht, welcher entsteht, wenn bei natürlicher Ermüdung die Spaltprodukte in den verschiedensten Organen entstehen. Ist es doch durch Injektion immer nur möglich, ein größeres oder geringeres Quantum irgendwo in den Körper zu bringen. Die Entstehung und Verteilung in den Organen ist experimentell durch den Injektionsversuch nicht nachzuahmen. Wie verschieden z. B. Eiweißprodukte wirken können, je nachdem man sie unter die Haut oder in die Gefäße bringt, geht aus folgendem hervor:

Spritzt man größere Mengen höhermolekularer gut dialysierter Eiweißspaltprodukte gut gehaltenen Mäusen unter die Haut und beobachtet alle 10 Minuten die Temperatur, so findet man, daß diese allmählich unter 30° sinkt. Die Mäuse sind, wenn die einverleibten Eiweiße in unserem Sinne rein waren, schwer benommen, die Atmung ist verlangsamt. Nach dem Stillstand der Atmung schlägt das Herz noch, Krämpfe treten erst in den allerletzten Stadien auf.

Die so behandelten Tiere gleichen vollkommen denen, welche durch hoch-

¹⁾ Die Stärke des erhaltenen Präparates ist stets an dem jeweils zur Verfügung stehenden Organ oder Organsystem zu bemessen.

gradige Körperbewegungen oder Faradisieren der Muskulatur ermüdet worden sind.

Waren die einverleibten Mengen keine allzu hohen, so steigt die Temperatur allmählich wieder und die Mäuse erholen sich vollkommen. Diese Mäuse sind dann gegen eine Wiederholung der Prozedur Kontrolltieren gegenüber erheblich geschützt: Spritzt man einer so behandelten Maus und einer gleichgroßen unbehandelten die gleichen Mengen der rein wirkenden Spaltprodukte unter die Haut, so bleibt erstere vollkommen munter (Aktivierung), während die unbehandelte die beschriebenen Erscheinungen eines schwer ermüdeten Tieres darbietet. Man muß also, soll der Versuch gelingen, beiden Tieren entweder eine verhältnismäßig große Dosis einverleiben, so daß das nicht vorbehandelte Kontrolltier bald die beschriebenen Erscheinungen hochgradiger Ermüdung darbietet, oder man muß die Wiederholung der Injektion (Pausenversuch s. u.) nach der Temperaturmessung so einrichten, daß eine neue Einspritzung erfolgt ehe die Temperatur beim nicht vorbehandelten Kontrolltier wieder steigt. Kommt die neue Einspritzung auch beim unvorbehandelten Tiere in die Periode der Aktivierung, so steigt die Temperatur und das Tier erholt sich trotz neuer recht erheblicher Einspritzung.

Interessant ist es, daß derartig hochmolekulare Abbauprodukte, die subkutan bei Mäusen unter dem Bilde der Ermüdung wirken, bei Meerschweinchen, direkt in das Gefäßsystem gebracht, Erscheinungen hervorrufen, welche sich mit denen bei der Überempfindlichkeit vergleichen lassen (anaphylaktoide Zustände). Nach neuerer Ansicht (H. Sachs. Schmidt u. a.) sind es letzten Endes physikalische Vorgänge, welche die Überempfindlichkeitsvorgänge veranlassen (s. a. S. 373). Spritzt man die auf die beschriebene Weise hergestellten Eiweißspaltprodukte beim noch nicht behandelten Tiere in genügender Menge in die Karotis, so tritt ein anaphylaxieähnlicher Anfall mit Krämpfen, Temperatursturz und Lungenblähung ein:

Man bindet die besonders scharfe, kurz abgeschliffene und mit einem raschen Ruck in die freigelegte Karotis eingeführte Kanüle, welche unterhalb der Spitze am besten etwas angeraut ist, in das Gefäß ein und bindet die Karotis zentralwärts ab. Nach der langsamen Injektion wird das Gefäß auch peripheriewärts abgebunden. Nach ungefähr einer Minute stellen sich beim Meerschweinchen die bekannten krampfartigen Erscheinungen ein. Die Sektion ergibt die charakteristische Lungenblähung¹⁾.

Einspritzungen direkt in das Gefäßsystem eignen sich also für unsere Studien nicht, weil dadurch eine unter natürlichen Verhältnissen wohl kaum vorkommende plötzliche hochgradige Überschwemmung der Blutbahn mit physikalisch und auch chemisch keineswegs indifferentem Material stattfindet. Durch die Einspritzung unter die Haut werden künstlich Verhältnisse geschaffen, die den bei natürlicher Ermüdung zu beobachtenden noch am nächsten kommen. Am besten spritzt man wiederholt in kleinen Dosen in kurzen Intervallen unter steter Kontrolle der Temperatur ein²⁾.

¹⁾ Über Seruminjektion in die Karotis siehe neuere Versuche von Forssmann. Biochem. Zeitschr. 1920. H. 1—4. 164.

²⁾ Ermüdungsstoffe. 2. Aufl. S. 49.

In kleinen Dosen wirken höhermolekulare Eiweißprodukte leistungssteigernd.

Dem weiteren Studium auf diesem Gebiete wäre wegen der Unmöglichkeit chemischer Definierung der hochmolekularen Eiweißspaltprodukte überhaupt bald eine Grenze gezogen worden, wenn es nicht gelungen wäre, weitere Charakterisierungen einzuführen.

Zunächst fesselte ein Befund dauernd unsere Aufmerksamkeit, die Tatsache, daß es gelingt mit geringen Mengen von Eiweißspaltprodukten hochgradige Leistungssteigerung hervorzurufen, während erst größere Mengen lähmen. Dieses an sich bekannte für viele Reize gültige Gesetz von Arndt-Schulze (nach Bier) war für die Injektion von Eiweißen und Eiweißspaltprodukten erst zu beweisen.

Gerade diese Tatsache, die von mir bereits seit 10 Jahren an den verschiedensten Organen mittels der verschiedensten Versuchsanordnungen in bezug auf Eiweißspaltprodukte betont wurde, ist in der letzten Zeit von den Vertretern der Proteinkörpertherapie aufgegriffen und weitgehendst verwandt worden; s. u.

Am besten sind diese Leistungssteigerungen an isolierten Organen, z. B. am isolierten Froschherzen, zu demonstrieren.

Es muß sich der Experimentator für derartige Versuche unbedingt eine ganz besondere Technik aneignen, da sonst gleichmäßige Resultate nicht zu erwarten sind.

Zunächst folgt eine Kurve, welche die leistungssteigernde Wirkung höhermolekularer Eiweißspaltprodukte auf das isolierte Froschherz erkennen läßt.

Für Leistungsversuche am Herzen ist es nötig, gutgenährte Winterfrösche in den ersten Monaten nach dem Fang, im Herbst, zu benutzen. Die Herzen der Frösche im Anfang des Winters werden in ermüdetem Zustande von höhermolekularen Eiweißspaltprodukten viel besser zu gesteigerter Leistung angeregt, als die Herzen in späteren Wintermonaten. Die gleichen Dosen, welche im Anfang des Winters leistungssteigernd wirkten, wirken am Ende des Winters bereits leistungsmindernd. Dieses Verhalten zeigt, wie sehr es bei derartigen Leistungssteigerungen auf den jeweiligen Zustand des Organes ankommt. Es kann die gleiche Dosis je nach dem Zustande des Organes anregend, aber auch lähmend wirken ¹⁾.

Nach der Straub'schen Technik ²⁾ wurde in die Aorta eine Kanüle geführt und das Herz in einer feuchten Kammer aufgehängt. Als Nährflüssigkeit diente Ringerlösung, der 1 g Traubenzucker auf 1 Liter zugesetzt war. Nach vollständiger Durchspülung des Herzens mit Ringerlösung ließen wir zunächst längere Zeit hindurch nach jedesmaliger Erneuerung der Nährflüssigkeit eine Kurvenreihe schreiben, die aus je 4 Kurven bestand, von denen jede in Zeitabständen von 5 Minuten geschrieben wurde. Auch zwischen den einzelnen Reihen sind Pausen von 5 Minuten innegehalten. Bei regelmäßig arbeitenden starken Herzen warteten wir, wenn nötig bei geringer Belastung des Herzens, so lange, daß nach längerer Arbeit schließlich etwa der 4. Teil der

¹⁾ Sogar nach warmen Sommermonaten einerseits und nach kühlen andererseits konnten wir erhebliche Unterschiede feststellen. Nach kühlen Sommern sind die Herzen für diese Versuche weniger gut brauchbar.

²⁾ Technik siehe Fühner, Handb. d. biol. Untersuchungsmethoden von Abderhalden.

ursprünglichen Arbeit (an der Hubhöhe gemessen) geleistet wurde. Nur Herzen, welche anfänglich hohe Kurvenwerte geben und deren Hubhöhen sukzessive geringer werden, sind zu solchen Versuchen zu verwenden. Herzen mit ungleichmäßiger oder sich verlangsamender Schlagfolge sind zu verwerfen.

Wir überzeugten uns dann, um den jeweiligen Ermüdungszustand des Herzens kennen zu lernen, von der Wirkung einer Neufüllung mit Ringerlösung und gaben für die nächste Kurvenserie die leistungssteigernden Eiweißpräparate in den verschiedenen Verdünnungen zu.

Aus folgenden Kurven ist die Leistungssteigerung des ermüdeten, belasteten Herzens durch geeignete Albumosen ersichtlich (siehe S. 286).

Allerdings sind anregende Wirkungen, wie sie in den beigegeführten Kurven wiedergegeben sind, das sei nochmals betont, nur erhältlich bei besonders geeigneten Herzen und bei Verwendung von Dosen, welche in einem ganz bestimmten Verhältnis zum jeweiligen Zustande des Organes stehen. Die anregende Wirkung geringer Mengen geht häufig bei Verwendung größerer Dosen in die lähmende über.

Bei längerer Beschäftigung mit dieser Technik gewinnt man den Eindruck, als wenn beim isolierten Organe der Anreiz zur Bewegung überhaupt erst nach gewissen Mengen unserer Spaltprodukte zustande käme, und daß es die gleichen Spaltprodukte sind, welche in größerer Menge auch als Ursache des Stillstandes anzusehen sind.

Leistungssteigerungen der Tätigkeit des isolierten Warmblüterherzens durch Wittepepton sind in anderem Zusammenhang von Popielski beschrieben worden.

Die beschriebenen Versuche waren von mir im Jahre 1915 veröffentlicht worden. Im Jahre 1918 veröffentlichte O. Loewi eine Arbeit über Spontanerholung des Froschherzens bei unzureichender Kationenspeisung. Loewi zeigte, auf alten Versuchen von Clark fußend, daß alkohollösliche Substanzen des Serums zur Ringerlösung gesetzt, auf ein erschöpftes und nur noch schwach schlagendes Herz so wirken, daß es sich momentan erholt. Ferner konnte Loewi mit der Ringerflüssigkeit, die zur Speisung normalschlagender isolierter Froschherzen gedient hatte, die Aktion anderer Froschherzen verbessern.

Neuerdings untersuchte Loewi die bei Vagusreizung am Herzen entstehenden Produkte und glaubt spezifische Stoffe gefunden zu haben, welche im Sinne der Nervenwirkung einen Einfluß ausüben. Die interessante Frage der Spezifität dieser Stoffe müßte meines Erachtens noch weiter untersucht werden.

Die große experimentelle Schwierigkeit wird bei allen diesen Versuchen die quantitative Seite sein, worauf ich am Eingang dieses Kapitels schon hingewiesen habe. Verschiedene Mengen ein und derselben Substanz werden ganz verschieden wirken und eventuell verschiedene Substanzen vertauschen können. Es ist eben klein und groß hier ein besonders relativer Begriff, der vor allem auch von dem jeweiligen Zustande des Herzens abhängt.

Beeinflussung der Blutkatalysatoren.

Im Jahre 1912 habe ich mit Stötter die Beeinflussung des Blutkatalysators durch Eiweißspaltprodukte und andere Substanzen studiert.

Wir bedienten uns der bekannten Guajakreaktion, die wir kolorimetrisch an Kontrollen maßen.

Ermüdetes, belastetes Herz nach längerer Arbeit. Die Kurven wurden in Zeitabständen von je 5 Minuten geschrieben.

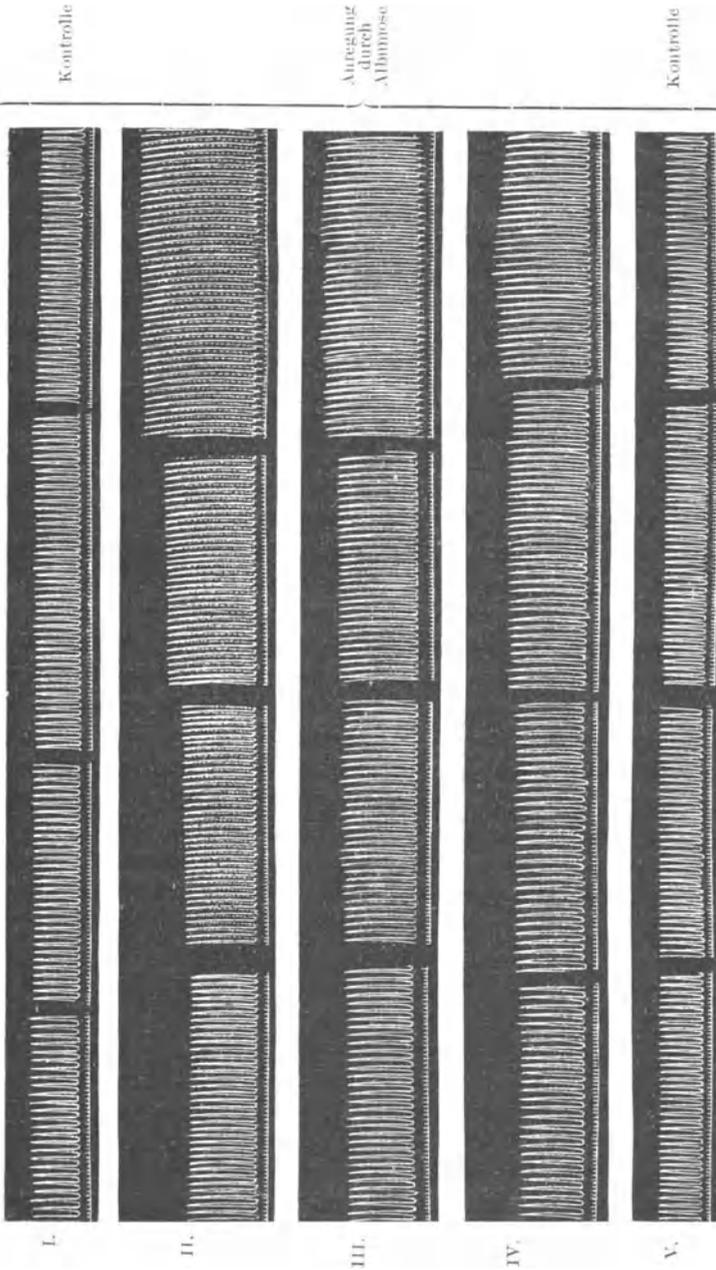


Abb. 2.

Bei I. Nährflüssigkeit: Kochsalzlösung 1 proz. 1 Teil. Bei II. Nährflüssigkeit: Albumoselösung 9 Teile, Kochsalzlösung 1 proz. 1 Teil. Bei III. Nährflüssigkeit: Lösung wie bei II. Neufüllung. Bei IV. Nährflüssigkeit: Lösung wie bei II. Neufüllung. Bei V. Nährflüssigkeit: Lösung wie bei I. Neufüllung

Auch hier zeigt es sich, daß kleine Mengen Eiweißspaltprodukte anregen, größere lähmen.

Ein damals von uns veröffentlichter Versuch mit Kaseinpepton sei hier angeführt. Darstellung der Reagenzien:

Guajakharz des Handels wird einer Rektifikation unterworfen durch Lösen von 5 g in 10 ccm Eisessig und 10 ccm Alkohol. Diese Lösung wird mit Wasser auf das doppelte Volumen aufgefüllt. Von den teerähnlichen Abscheidungen wird abfiltriert und das Filtrat in ca. 100 ccm heißes Wasser eingegossen. Das in der Kälte sich abscheidende Harz wird mit kaltem Wasser gewaschen und nach dem Trocknen 10%ig in Alkohol gelöst.

Als Sauerstoffträger wurden die Peroxyde des Terpentinöls verwendet. Terpentinölwasser wurde nach den Angaben L. v. Liebermanns hergestellt: Das Terpentinöl wird in dünner Schicht in großen Schalen ausgegossen und nach dem Dicklichwerden filtriert. Das gelblich aussehende, so künstlich altgemachte Terpentinöl, das aus großen Mengen frischen Terpentinöls gewonnen wurde, erwies sich als äußerst wirksam. Es wurden 200 ccm davon mit 300 ccm destillierten Wassers in einem Scheidetrichter geschüttelt und die getriebte, wässrige Emulsion abfiltriert. Von dem Filtrat verwendeten wir zu jeder Reaktion 0,1 ccm. Von dem gereinigten Guajakharz stellten wir uns eine 10%ige alkoholische Lösung her, und es kam hiervon ebenfalls 0,1 ccm in Anwendung.

Für die Versuche ist ein sorgfältiges Reinigen der Reagenzgläser unbedingt erforderlich. Wir verwahrten die Jenenser Gläser bis zum Gebrauch in reinem Wasser und spülten vor Beginn der Versuche mit frisch destilliertem Wasser nach. Es ist darauf zu achten, daß auch Volumen und Größe der Gläser, die bei einem Serienversuch verwendet werden, möglichst gleich sind, da Differenzen in der Dichte der Flüssigkeitsschichten bei den oft geringen Farbenunterschieden Fehler bedingen.

Erklärung der Kurve.

Die Proben mit den verschiedenen verdünnten Eiweißlösungen wurden untereinander und mit der Kontrollösung, der eine gleiche Menge destilliertes Wasser zugesetzt war, verglichen und Differenzen in den Färbungen nach einer Skala festgestellt.

In der Kurve entspricht der positive Teil der Anregung, der negative der Lähmung. Die Abszissenlinie entspricht der Kontrollösung.

Auf der Ordinate wurden fünf Teilwerte aufgetragen, welche die Farbenunterschiede gegenüber der Kontrollösung angeben. Je geringer dieser Unterschied, desto näher rückt der entsprechende Zeitpunkt zur Abszisse, je größer, um so mehr entfernt er sich

Die Zahlen auf der Abszisse bedeuten die jeweiligen Verdünnungen der untersuchten Stoffe und zwar bezeichnet 1 die stärkste Verdünnung, die folgenden Zahlen die höheren Konzentrationen.

Dabei ist:	1 = 0,005 mg	5 = 0,5 mg
	2 = 0,01 „	6 = 1,0 „
	3 = 0,05 „	7 = 5,0 „
	4 = 0,1 „	8 = 15 „

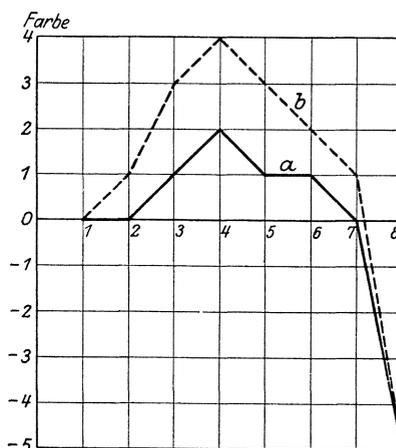


Abb. 3. Beeinflussung des Blutkatalysators durch Eieralbuminpepton.

— Verdünnung
a nach 30 Minuten, b nach 1 Stunde

Zu titrierbaren Werten kann man gelangen, wenn nach dem Vorgange von Chodat und Bach Jodkaliumstärkelösung verwendet und das nach der O-Übertragung abgeschiedene Jod mit Natriumthiosulfat zurücktitriert wird.

Jedoch sind hier die Resultate sehr abhängig vom Zustande des Terpentinölwassers als Sauerstoffträger. Nur alte im Sonnenlicht eingedickte Terpentine sind brauchbar, da die in ihnen befindlichen Peroxyde den Sauerstoff genügend festhalten und fein auf Katalysatorenwirkung reagieren, so daß eine quantitative Bestimmung ermöglicht wird.

Überhaupt gelang es nicht, diese Methoden soweit auszubilden, daß unter verschiedenen Verhältnissen vergleichbare Werte zu erzielen waren. Der Grund hierfür liegt darin, daß es nicht gelingt, die verschiedenen Faktoren, aus denen sich der Vorgang zusammensetzt, genügend sicher in die Hand zu bekommen. Einfache Gesetzmäßigkeiten treten, wie v. Euler betont, nur in relativ einfachen Fällen zutage. Im lebenden Körper, ja bereits in der lebenden Zelle sind die Verhältnisse komplizierte.

Bei aus Blutkörperchen gewonnenem Hämoglobin konnten Weichardt und Apitzsch mit Hilfe titrimetrischer Bestimmung keine Anregung der katalytischen Wirkung durch die verschiedensten Stoffe finden, während eine Aktivierung der Urease durch Zyankalium in Übereinstimmung mit Jakoby festzustellen war. Aktivierungen von organischen Katalysatoren unter besser überblickbaren Verhältnissen bei Berücksichtigung physikalisch-chemischer Gesichtspunkte hat neuerdings v. Euler studiert. Ferner sei besonders auf die sehr interessanten und wichtigen Studien Abderhaldens und seiner Mitarbeiter mit Hefeextrakten hingewiesen.

Jedenfalls bedarf das Gebiet noch einer eingehenden Durcharbeitung. Viele der in der Literatur niedergelegten Fermentanregungen müssen unter Berücksichtigung elektrometrischer Messungen und unter besonderer Beachtung des Chemismus der Vorgänge erneut studiert werden.

Vielfach ist auf diesem Gebiete, wie ich mit Apitzsch nachweisen konnte, nicht einmal der reine Chemismus beachtet worden, so daß die bequeme Annahme der „Fermentanregung“ vollkommen in der Luft schwebt.

Daß durch die sekundär im Körper entstehenden Spaltprodukte auch die fermentativen Vorgänge eine Beeinflussung erfahren, kann angenommen werden. Mit dieser bloßen Annahme ist jedoch dem tatsächlichen Fortschritt nicht viel gedient.

Schon in den Jahren 1910 und 1911 führte Kreibich Messungen der OH-Ionenkonzentration bei verschiedenen Krankheitszuständen und nach Einwirkung von verschiedenen Mitteln aus und fand, daß nach Einverleibung von Hg, ferner im Beginn einiger infektiöser fieberhafter Erkrankungen, die Alkaleszenz meistens vermehrt wird. Er kam also zu dem Schluß, „daß der Organismus gegen Gifte im weitesten Sinne mit Alkaleszenzvermehrung reagiert, rasch und vorübergehend, wenn ihm die Gifte einmal, langsam und dauernd, wenn ihm dieselben fortgesetzt zugeführt werden“.

Nach Kreibich nimmt die Alkaleszenz des über dem Blutkuchen stehenden Serums dauernd ab. Diese Abnahme rührt von Stoffen her, welche aus den Blutkörperchen in das Serum übertreten. Kreibich zog eine Parallele zwischen

dieser postmortalen Azidosis des Blutes, den chemischen Veränderungen, die der Muskel postmortal erfährt und zu den dadurch bedingten Quellungsvorgängen, der Ursache der Totenstarre nach v. Fürth.

Blutbildende Organe.

Die Versuche, ein serumdiagnostisches Kriterium als bequemes Maß nicht nur für die Diagnostik, sondern auch für die Erfolge der Therapie zu haben und die Prognose sicher zu stellen, sind schon sehr alten Datums. Bekanntlich wurde anfänglich versucht, das Steigen des Agglutinintiters für die Prognose des Typhus zu verwerten. Später spielte vor allem auf dem Tuberkulosegebiet der opsonische Index eine erhebliche Rolle. Alle diese Bestrebungen sind einseitig. Die Infektion ist zu vielgestaltig, als daß eine einzige Serumreaktion ein ausreichendes Maß darstellen könnte. So finden wir z. B. bei lokalen Prozessen oft keine Allgemeinreaktion.

Daß die blutbildenden Organe in erster Linie Bildungsstätten von Abwehrstoffen sind, ist schon seit langem bekannt (v. Wassermann u. a.). Die leicht zählbaren und in ihrer Tätigkeit zu beobachtenden weißen Blutkörperchen sind vielfach als Indikatoren des Verteidigungszustandes des Körpers betrachtet worden. Neuerdings legte E. Fr. Müller, Hamburg, auf dieses Kriterium und auf die blutbildenden Organe bei der Aolantherapie wieder besonderen Wert.

Im Anfang bedienten wir uns zur Beobachtung der anregenden Wirkung parenteral einverleibter Eiweiße der von Gabritschewsky angegebenen Methode, ihre Wirkung auf die Leukozyten festzustellen, und brachten wie dieser Autor Kapillarröhrchen, welche mit geronnenem Eiweiß ganz gefüllt waren, unter die Kaninchenhaut. Hier kann man dann leicht mikroskopisch feststellen, daß die Leukozytenwanderungen in die Kapillaren in dem Maße fortschreiten, als das Eiweiß abgebaut wird.

Methoden, zahlenmäßig einen Ausdruck der Leukozytentätigkeit zu finden, sind von einer Reihe von Autoren erdacht worden (H. J. Hamburger, M. Neisser, A. Wright, Neufeld u. a.). Um Leukozyten in größerer Menge im Reagenzglas zur Verfügung zu haben, werden sie gewöhnlich durch Injektion von Aleuronatbouillon in die Pleura oder Peritonealhöhle hervorgelockt und entnommen. Bei letzterer Methode muß man sich allerdings bewußt sein, daß die zur Verfügung stehenden Formelemente bereits beeinflußt sind, also voraussichtlich anders reagieren werden als normale, nicht hervorgelockte weiße Blutkörperchen des Organismus.

Bei der Verfolgung der Leukozyten im strömenden Blute kommen die komplizierenden Verhältnisse des Gesamtorganismus in Frage. Das Auftreten der Leukozytose nach Injektion von Eiweißkörpern ist übrigens seit langem bekannt. Ich selbst habe schon früher darauf aufmerksam gemacht, daß dieser beim Gesamtorganismus am leichtesten zu verfolgende Ausdruck der unspezifischen Leistungssteigerung nur ein Symptom darstellt und deshalb nicht als Maßmethode des Gesamteffektes herangezogen werden kann, ein Gesichtspunkt, den neuerdings R. Schmidt und P. Kaznelson mit Recht wieder besonders betonen.

Beziehung der Leukozytenwerte, der Temperatur und des Stickstoffwechsels.

Am genauesten haben A. Schittenhelm, W. Weichardt und W. Grieshammer das Blutbild nach Injektion unveränderten Eiweißes bei normalen und überempfindlichen Tieren, ferner nach Injektion von abgebautem und Bakterieneiweiß untersucht.

Gleichzeitig untersuchten sie das Verhalten der Temperatur und des Stickstoffwechsels. Das verschiedene Verhalten dieser Faktoren zeigte ihnen, daß man nur durch das Studium der Affektion der verschiedensten Organsysteme und durch Heranziehen möglichst vieler Kriterien einen umfassenden Einblick in die mannigfachen Vorgänge gewinnt, welche bei einmaliger oder wiederholter parenteraler Verdauung von Eiweiß sich abspielen.

Die Autoren sahen, daß Peptone, welche wesentlich oder vollständig aus Monaminosäuren bestehen, wie z. B. Peptone aus Seide, Kasein, Roßhaar, Edestin in ihrer Wirkung auf den Organismus in Dosen, welche keine wesentlichen physikalischen Veränderungen hervorrufen, völlig indifferent waren. Dagegen zeichneten sich die diaminosäurereichen Paarlinge zusammengesetzter Eiweißkörper, die Histone und Protamine, bei parenteraler Einverleibung durch ihre intensive Giftwirkung aus, was um so interessanter ist, als derartige diaminosäurereiche Komplexe nach den Untersuchungen von Ruppel u. a. auch in den Bakterienleibern eine größere Rolle spielen.

So zeigten, wie aus folgender Kurve, die der Arbeit von Schittenhelm und Weichardt entnommen ist, hervorgeht, die Werte der Temperatur, der Leukozyten und der Stickstoffausscheidung bereits bei der 1. Injektion von Kolieiweiß starke Erhöhung.

Bei Kurve 2 handelt es sich um einen Hund, dem Eiereiweiß injiziert wurde. Bei der 1. Injektion mit Eiereiweiß sind die Leukozytenwerte besonders in die Augen springend. Bei der zweiten Injektion sieht man, daß einer geringen Schwankung der Temperatur enorme und lang anhaltende Steigerung des Stickstoffhaushaltes und der Leukozytenwerte neben intensivster Alteration des Allgemeinbefindens entspricht. Die Leukozytensteigerung überdauert in diesem Falle die Temperatursteigerung mehr wie einen Tag, die Steigerung des Stickstoffwechsels beinahe vier Tage. Die Autoren kommen zu folgendem Schluß: „Bei parenteralem Abbau von Eiweißkörpern verschiedener Struktur treten ganz differente Abbauprodukte auf, deren Wirkung auf den Organismus sich in verschiedener Weise zu äußern vermag. Dadurch wird das Krankheitsbild im einzelnen Fall modifiziert. Eine Beziehung einzelner Symptome zu chemisch charakterisierbaren Stoffen ist das Ziel unserer Forschung.“

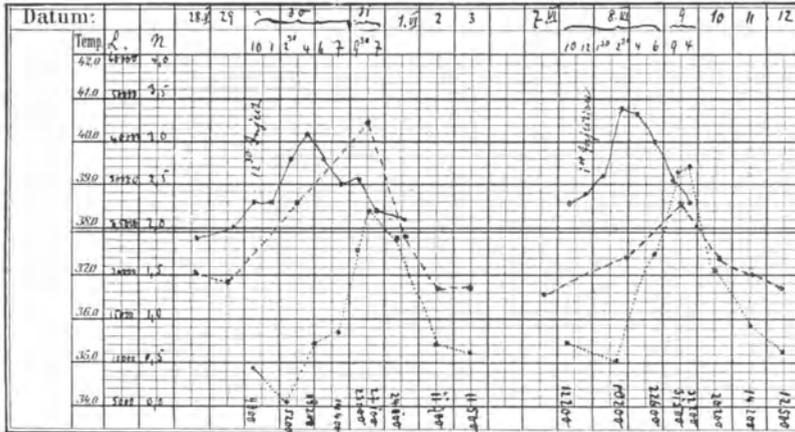
In der Literatur fällt eine zweifellos einseitige Betonung der ja naheliegenden bequem ausführbaren Zählung der weißen Blutkörperchen auf. Diese Bestrebungen, welche in der vor Jahren vielfach geübten Überschätzung des „opsonischen Index“ für die Diagnose ihren Ausdruck fanden, scheinen sich jetzt bei der unspezifischen Therapie zu wiederholen.

Schittenhelm und Weichardt kommen zu dem Schluß, daß es zweifellos unter den bakteriellen Giften solche gibt, welche als Protoplasmagifte durch direkte Zellschädigung Eiweiß zum Zerfall bringen.

Bei vielen Infektionen ist das aber nicht der Fall. Grafe und Freund infizierten Tiere mit Nagana, Bac. suipestifer, Heuinfus und beraubten sie ihrer

Wärmeregulation, indem sie die betreffenden Bahnen durchschnitten. Der Eiweißstoffwechsel und der Gesamtstoffwechsel wiesen keine Veränderung auf, obwohl sie der Infektion genau so rasch erlagen wie die Kontrollen, bei welchen starke Steigerung der Stickstoffausscheidung festzustellen war. Neuerdings wies Freund ein weitgehendes Zusammenfallen von Störungen der Wärme-

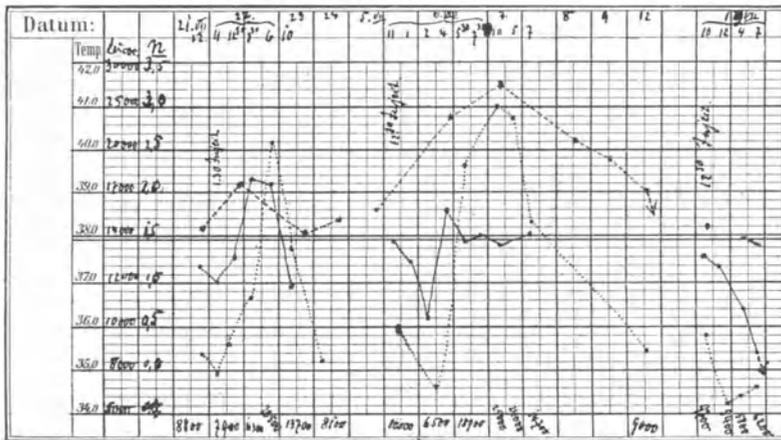
1. Hund, Kolibazilleneiweiß¹⁾.



Temperatur, Leukozyten, Stickstoffausscheidung.

Abb. 4.

2. Hund, Eiereiweiß¹⁾.



Temperatur, Leukozyten, Stickstoffausscheidung.

Abb. 5.

regulation und des Eiweißstoffwechsels nach. Freund nimmt auch für letzteren einen zentralnervösen Mechanismus an, der mit den wärmeregulierenden Zentren in Beziehung steht.

¹⁾ Nähere Angaben s. Schittenhelm u. Weichardt, Eiweißumsatz und Überempfindlichkeit. Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 1912. Bd. X u. XI.

Am Menschen wurde an der Klinik von v. Jaschke gezeigt, daß der Erfolg bei Proteinkörpertherapie ganz unabhängig von der Leukozytenzahl eintrat. Die Hyperleukozytose war immer mit Temperaturanstieg verbunden, jedoch nicht jeder Temperaturanstieg mit Hyperleukozytose.

Antikörperbildung im Gegensatz zur Resistenzerhöhung.

Fürst empfiehlt neuerdings die Komplementbindungsmethode als Maß bei der unspezifischen Behandlung der Gonorrhöe durch Mittel, welche beim sensibilisierten Organismus eine Steigerung der Antikörperbildung hervorrufen. Wir haben zweifellos auch in den Komplementbindungsreaktionen ein weiteres Kriterium leistungssteigernde Maßnahmen zu messen.

Nach Einführung von Quecksilberpräparaten hatte schon im Jahre 1910 Neuber den Komplementgehalt beim Kaninchen und Menschen austitriert und gefunden, daß vor allem die Komplemente nach einer Reihe von Tagen in erhöhtem Maße produziert werden, ferner die Phagozyten. Bei den übrigen Antikörpern erhielt er geringere Ausschläge. Eine charakteristische Versuchstabelle dieses Autors sei hier mitgeteilt.

Tabelle. Kaninchen Nr. XVII (0,005 g Sublimat).

Menge des Serums	0,33	0,16	0,083	0,041	0,020	0,010
Blutentnahme am 21. Okt. 1909 vormittags vor der Sublimatinjektion	—	—	+	+	++	+++
Blutentnahme am 21. Okt. 1909 nachmittags nach der Sublimatinjektion	—	—	+	++	++	+++
23. Okt. 1909 (3. Tag)	—	—	±	+	++	+++
25. „ „ (5. „)	—	—	—	+	++	+++
27. „ „ (7. „)	—	—	—	—	+	+++
29. „ „ (9. „)	—	—	—	—	+	+++
1. Nov. „ (12. „)	—	—	—	±	+	+++
3. „ „ (14. „)	—	—	—	±	+	+++

Kreibich fand im Jahre 1907, daß nach Quecksilbereinwirkung die Bakterizidie deutlich beeinflußt war, und zwar trat eine negative Phase 24 Stunden nach der Injektion von 0,03 Sublimat beim Menschen ein. Am 10. und 11. Tage kam eine positive Phase, dann erfolgte Rückkehr zur Norm. Die günstige Einwirkung des Quecksilbers bringt Kreibich in Beziehung zur positiven Phase. Die zweite Injektion verhindert die negative Phase und beschleunigt das Auftreten der positiven.

Mit der Komplementbindungsmethode hatte auch Leva im Jahre 1907 gearbeitet. Er prüfte unter A. v. Wassermanns Leitung mit Typhusextrakt-Antigen die Zunahme der Antikörperbildung bei Typhusimmunisierung nach Einwirkung von Alkohol, Adrenalin und Nikotin. Durch Nikotin konnte er eine Schädigung der Antikörperbildung feststellen, wenn unbeeinflusste Tiere zum Vergleich herangezogen wurden.

Nach Versuchen von Fürst fallen die Antikörpersteigerung und die Leukozytose bei vorher sensibilisierten Tieren durchaus nicht immer zusammen. Im Gegenteil, es gibt Mittel mit toxischer Wirkung, wie das Methylenblau, die Leukopenie bedingen, wobei nach Fürst Antikörper frei werden, so daß

Antikörpersteigerung eintritt. Die kurze Dauer des Antikörpermaximums, dessen frühes Einsetzen, das mit dem Leukozytenminimum zusammenfällt, scheint für diese Annahme zu sprechen. Siehe ferner die Untersuchungen von Schittenhelm und Weichardt, Grieshammer und Hartmann.

Es ist überhaupt noch zu untersuchen, ob nicht bei derartigen Antikörpersteigerungen durch unspezifische Beeinflussung spezifisch sensibilisierter Tiere verschiedene Perioden der Antikörpersteigerung zu unterscheiden sind, die verschiedener Herkunft sein mögen (s. S. 296).

Salomonsen und Madsen beobachteten bei Pferden, welche lange Zeit gegen Diphtherietoxin immunisiert worden waren, bei denen aber der Antitoxingehalt im Absinken war, eine ausgesprochene Steigerung der Antitoxinproduktion nach Injektion von Pilokarpin. Die Autoren sahen, daß das Maximum des Antitoxingehaltes mit dem Maximum der Vermehrung der Speichelsekretion und den anderen Symptomen der Pilokarpinvergiftung zusammenfiel. In den Tagen nach der Vergiftung sank der Antitoxingehalt unter die Anfangsgröße. Es ist nach den Autoren zweifellos zwischen der Antitoxinbildung und den normalen Sekretionen eine Parallele zu ziehen.

Mit Pilokarpin arbeitete auch Rostoski und fand, daß bei Kaninchen, die vorher mit Typhuskulturen behandelt wurden, eine Vermehrung der Agglutinine im Blute zu finden ist. Auch konnte er durch Pilokarpininjektionen die Neubildung der Agglutinine wieder anregen, wenn letztere aus dem Serum verschwunden waren. Durch diese Versuche mit Pilokarpin wurde gezeigt, daß bei sensibilisierten Tieren auch durch Substanzen, welche keine Eiweißnatur besitzen, die Antikörperbildung erhöht wird.

Stäubli beobachtete bei Tieren ein ganz erhebliches Ansteigen des Agglutiningehaltes kurz vor oder nach stattgehabtem Wurf von Jungen, Trommsdorf, daß nach mäßiger körperlicher Anstrengung eine Erhöhung der Antikörperbildung zu beobachten war. Nach starker Inanspruchnahme trat das Gegenteil ein. Nach Einverleibung geringer Mengen Alkohol sah Friedberger bei choleraimmunisierten Tieren den bakteriolytischen Titer steigen. P. Th. Müller, ebenso Dieudonné, fanden bei Kaninchen, welche früher gegen Typhus immunisiert worden waren, deren Agglutiningehalt jedoch wieder gesunken war, ein besonders hohes Ansteigen des Agglutiningehaltes nach Injektion einiger Kubikzentimeter 10%iger Hetollösung. Auch nach Injektion von konzentrierter Kochsalzlösung, Jod und Quecksilberpräparaten, Nukleinsäure, Arsenverbindungen u. a. wurden Agglutinine, Immunkörper, Hämolyse vermehrt gefunden. Lüdke beobachtete gesteigerte Antikörpervermehrung nach Injektion von Antipyretizis.

Obermeier und Pick vermochten bei Tieren, welche $\frac{1}{4}$ Jahr nicht immunisiert waren, nach Injektion von 5–10%iger Peptonlösung neue Präzipitinbildung wachzurufen.

Neuerdings sah Fleckseder eine Erhöhung des Agglutinintiters beim Menschen durch subkutane Einspritzung „pyrogener“ Stoffe des Eiweißabbaues (Deuteroalbumose, Nukleinsäure), und zwar war die Deuteroalbumose in bezug auf zuverlässige und prompte Wirkung dem Natrium nucleicum überlegen. Während bei ersterer die Agglutininvermehrung bereits am selben Abend oder am folgenden Tage nach der Injektion einsetzte, verstrichen nach der Nukleinsäureeinspritzung bis zu dieser Wirkung einige Tage. Vielleicht

ist dieses Verhalten damit zu erklären, daß bei letzteren Injektionen die leistungssteigernden Gruppen im Körper erst abgespalten werden.

Ferner fanden Conradi und Bieling bei typhusimmunisierten Kaninchen, daß verschiedene unspezifische bakterielle Reize (Koli, Diphtherie, Dysenterie usw.) zu einer Erhöhung des Agglutinintiters führen. Da in gleicher Weise die verschiedensten Infektionskrankheiten bei Individuen, in deren Blut früher teils nach Überstehen des Typhus, teils durch künstliche Immunisierung Agglutinine vorhanden waren, ein Ansteigen des Agglutinintiters bedingen, so weisen diese Autoren mit Recht darauf hin, daß ein Ansteigen des Agglutinintiters für die Diagnose des Typhus nur mit Vorsicht zu gebrauchen ist. Schließlich sei noch erwähnt, daß auch nach den Beobachtungen Muchs und seiner Mitarbeiter die Erhöhung des Antikörpergehaltes durch Lichteinwirkung eine große Rolle spielt.

Die Erhöhung der Antikörperbildung an ein und demselben Individuum durch unspezifische Mittel ist ein Ausdruck der Leistungssteigerung der Zelle, allerdings, und darauf sei hier auch besonders hingewiesen, nur ein Teil der allgemeinen Leistungssteigerung.

Mit Agglutininen arbeiteten auch Weichardt und Schrader und fanden bei immunisierten Tieren eine deutliche Vermehrung des Agglutiningehaltes nach Injektion von Deuteroalbumose und von Natrium nucleinicum, wobei die Deuteroalbumose, wie bei den Beobachtungen von Fleckseder, dem Natrium nucleinicum überlegen zu sein schien, insofern als bei sonst gleich reagierenden Tieren mit Deuteroalbumose höhere Agglutininwerte erreicht wurden. Vor allem fiel der rasche Anstieg nach der Einspritzung von Deuteroalbumose auf. Ein gleich rascher Anstieg, wie bei Deuteroalbumose, zeigte sich auch nach Milchinjektion¹⁾.

In vollkommenem Gegensatz zu den bereits immunisierten Tieren standen die, welche mit Typhusimpfstoff vorher nicht behandelt waren. Hier war ein nennenswertes Ansteigen des Agglutiningehaltes nicht festzustellen.

Bei nicht vorbehandelten Tieren können überhaupt die einzelnen Ausschläge recht minimale sein, die Gesamteffekte, da es sich um eine omnizelluläre Leistungssteigerung handelt, immerhin erkennbar.

Bekannt sind die quantitativ exakt durchgeführten Versuche R. Pfeiffers und seiner Mitarbeiter über Cholerainfektion.

Am nicht vorbehandelten Individuum ist eine von der Immunität des spezifisch vorbehandelten scharf zu trennende „Resistenzhöhung“ festzustellen, welche durch unspezifische Mittel hervorgebracht werden kann und in 10—15 Tagen im Gegensatz zur „Immunität“ wieder abgeklungen ist. Das Serum von unspezifisch vorbehandelten Normaltieren hat, subkutan injiziert, keine schützende Kraft gegen 24 Stunden nachher erfolgende intraperitoneale Injektion einer absolut tödlichen Choleraadosis.

¹⁾ Bei allen diesen Versuchen ist das Reaktionsvermögen der einzelnen Tiere von ausschlaggebender Bedeutung, exakte Vergleiche lassen sich nicht anstellen. Man kann höchstens aus einer größeren Anzahl solche Tiere herauswählen, die sich nach den ersten Injektionen als gleich gute Antikörperbildner erweisen, und aus größeren Versuchsreihen Schlüsse ziehen.

Die Bezeichnung „Resistenzerhöhung“ paßt also nur für infektiöse Prozesse und zwar beim normalen nicht vorbehandelten oder infizierten Individuum, leistungssteigernde Wirkungen auf die verschiedensten Organsysteme sind auch hier nachweisbar. Die Stellung der Resistenzerhöhung im Rahmen leistungssteigernder Maßnahmen ist also erwiesen. Dagegen ist es falsch, jede Leistungssteigerung, z. B. die spezifische des sensibilisierten Tieres, oder die Anregung von Stoffwechselforgängen u. a. m. mit „Resistenzerhöhung“ zu bezeichnen, wie das einige Autoren getan haben.

Um nicht mißverstanden zu werden, möchte ich jedoch auch an dieser Stelle betonen, daß die klassischen, richtig gedeuteten Versuche R. Pfeiffers über spezifische Cholerainfektion, die Endotoxinlehre, die Bakterizidie, für diese Forschung wie für die Anaphylaxielehre und die ganze Entwicklung der neuzeitlichen Immunitätsforschung von grundlegender Bedeutung sind.

In der letzten Zeit fanden Dörr und Berger mit besonders genauen Methoden, wie früher eine große Anzahl anderer Autoren, beträchtliche Globulinvermehrung im Serum von Tieren, denen blutfremdes Eiweiß parenteral einverleibt war.

Steigerung der Amboceptorbildung im Kaninchenserum durch intravenöse Deutero-Albumose-Injektion (Schultz, M., Hautklinik, Königsberg) Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 135, S. 350 konnte für diese Zusammenfassung nicht mehr verwertet werden.

Kritik der Antikörpersteigerung bei spezifisch sensibilisierten Tieren nach unspezifischer Beeinflussung.

Überblicken wir die Versuche über Antikörperbildung nach unspezifischer Beeinflussung, so springt vor allem der Unterschied zwischen spezifisch sensibilisierten und normalen Individuen bei unspezifischer Therapie scharf in die Augen.

Bei ersterer Erhöhung der spezifisch gesteigerten Abwehreinrichtungen auf unspezifische Maßnahmen, die bei letzterem fehlt.

Allerdings ist diese Aktivierung der Abwehreinrichtungen des spezifisch vorbehandelten Tieres nicht bei allen Autoren erreicht, meines Erachtens deshalb, weil das richtige Verhältnis der Dosis zum jeweiligen Zustand des Individuums nicht getroffen ist.

Außerordentlich erschwert wird der Vergleich der verschiedenen Resultate dadurch, daß die Technik der einzelnen Untersucher recht verschieden war.

Die Agglutinationsreaktion ist bekanntlich auf die Unterscheidung der Ausflockungen gegründet, naturgemäß wird nicht einmal die Schärfe der Titrationmethoden, geschweige denn gewichtsanalytischer Verfahren erreicht.

Wir beobachten stets im Agglutinoskop an der Hand einer ganz gleichen Kontrollaufschwemmung. Zwei Untersucher sind nötig, von denen der eine keine Kenntnis von den Serumverdünnungen in den Röhren hat.

Man kann sich auf diese Weise überzeugen, daß das sichere Unterscheidungsvermögen verschieden starker Flockungen bei den verschiedenen Personen recht verschieden ist. Für feinere Untersuchungen sind geübte Untersucher mit möglichst feinem Differenzierungsvermögen nach dieser Richtung zu verwenden. Es geht nicht an, bei höheren Serumverdünnungen nur mit Verdoppelungen der vorigen, wie bei diagnostischen Versuchen mit wenig verdünnten Seren zu arbeiten.

Hierzu kommt, daß bekannterweise die Reaktionsfähigkeit verschiedener

Tiere, vor allem der Kaninchen, sehr verschieden ist. Wir wählen uns unter einer größeren Anzahl von Tieren die auf die erste Injektion gut und gleichmäßig reagierenden heraus, was eigens in unseren Veröffentlichungen vermerkt ist. Trotzdem wird man niemals „Normalkurven“, z. B. des Agglutininzuwachses nach Proteinkörperinjektionen feststellen können, muß man doch, besonders bei Kaninchen, die unspezifische Beeinflussung durch die Blutentnahme und die sich stets anschließenden lokalen Gewebsveränderungen mit berücksichtigen. Schaltet man diese Fehler durch möglichst geringe und seltene Entnahmen weitgehend aus, so wird die Kurve infolge der selteneren Bestimmungen in vielen Partien den tatsächlichen Verhältnissen nur ungenau entsprechen.

Es sollten deshalb in bezug auf die Technik möglichst eingehende Angaben vorliegen. Vor allem scheint mir, bei den Agglutininversuchen, nicht immer mit denselben Aufschwemmungen gearbeitet worden zu sein. Man kann sich leicht an Kontrollen überzeugen, daß bei Verwendung verschiedener Agarkulturen, auch des gleichen Stammes, an verschiedenen Tagen Differenzen in den Agglutininwerten auftreten, die für feinere Vergleichsversuche unterschiedlich ins Gewicht fallen. Man tut deshalb besser, die Serumprobe, welche vor der unspezifischen Beeinflussung gewonnen wird, vom Blutkuchen getrennt, im Eis aufzubewahren und mit den Serumproben, welche nach der Beeinflussung des Tieres entnommen werden, gleichzeitig zur Agglutination unter Verwendung der gleichen durch Papierfilter filtrierten Bazillenaufschwemmung zum Vergleich heranzuziehen. Der unvermeidliche eventuell durch das Aufbewahren bedingte Fehler ist verhältnismäßig gering.

Trotz aller dieser Schwierigkeiten ist wohl nunmehr durch die Resultate so vieler einwandfreier Untersucher bei vielen spezifisch immunisierten Individuen durch Proteinkörpertherapie eine Erhöhung der Antikörperbildung als sichergestellt zu betrachten, besonders durch die Resultate an größeren Tieren und am Menschen, bei denen die sachgemäße Entnahme selbst ja ein zu kleiner Eingriff ist, als daß er von wesentlichem Einfluß sein könnte. Hier zeigt sich klarer, daß wir offenbar mit verschiedenen Erhöhungen der Antikörper zu rechnen haben, deren Herkunft offenbar nicht die gleiche ist. So berichtet H. Löhr von einer Ausschwemmung von Agglutininen nach Injektion unspezifischer Reizkörper innerhalb der ersten 2—3 Stunden bei hochfebrilen Typhen, wonach der Titer rasch wieder sinkt; anders bei Rekonvaleszenten und Bazillenträgern, bei denen der Titer nach geringem Abfall tagelang über dem Ausgangswert blieb.

Die Versuche von Fürst, der eine kurzdauernde Steigerung der Antikörperbildung bei spezifisch mit Typhus sensibilisierten Tieren sah, wenn Methylenblau injiziert wurde, sind bereits oben besprochen.

Bei den von Schrader und mir beobachteten Steigerungen des Agglutinintiters mit Typhus sensibilisierter Kaninchen durch unspezifische Reize trat ebenfalls die Agglutininerhöhung verhältnismäßig rasch ein und sank bald wieder.

Nach Injektion von Tieren, die mit einer bestimmten Bakterienart immunisiert waren, mit andersartigen Mikroorganismen fand Tsukahara am Sobernheimischen Institut raschen Anstieg der Agglutinincurve für die zuerst verwendete Bakterienart nach unspezifischer Beeinflussung bei einigen sensibilisierten Tieren. Bei anderen sensibilisierten Kaninchen stieg der Agglutinititer langsam und hatte den gleichen Typus, wie nach der ersten Injektion.

Bei erstmalig injizierten Tieren waren nach 3—4 Tagen Agglutinine nachweisbar. Die Agglutininkurve ging dann steil in die Höhe und erreichte am 6.—8. Tage die Titergrenze. Folgte eine zweite spezifische Injektion, so trat eine verstärkte, aber keine beschleunigte Antikörperbildung ein.

Bei Injektion mit heterologen Bakterien scheint, genau so wie bei Injektion mit Eiweiß beim sensibilisierten Tiere, die Erhöhung der Antikörperbildung verschiedenartig zu sein, und besonders stark von der Individualität abzuhängen, was ganz mit unseren Beobachtungen übereinstimmt.

Aus der Minkowskischen Klinik veröffentlichten Rosenthal und Holzer Versuche, nach denen der Agglutininspiegel nach Pilokarpininjektionen sinken soll. Siehe im Gegensatz dazu Rostoski und Salomonsen und Madsen S. 293.

Parasympathikusreize sollen nach Rosenthal und Holzer den Agglutininspiegel des Blutes beim immunisierten Menschen im hemmenden Sinne beeinflussen, Sympathikusreize ihn heben. Es ist zweifellos verlockend, die Erscheinungen unseres Arbeitsgebietes auf eine durchsichtige Ursache zurückzuführen, ebenso wie es verlockend war, sie von einem Symptom abhängig zu machen. Solche Versuche haben sich bisher stets als verfrüht und abwegig erwiesen und werden dem komplexen Geschehen auf diesem Gebiete in keiner Weise gerecht.

In der Tat konnte Löhr an der medizinischen Klinik in Kiel die Versuche von Rosenthal und Holzer nicht bestätigen.

Es scheint keineswegs ausgeschlossen, daß die mit den bisher bekannten Tierversuchen nicht übereinstimmenden Resultate der Breslauer Kliniker nicht der Ausdruck einer spezifischen Parasympathikusreizung sind, sondern es scheint, daß bei den betreffenden Individuen nicht anregende, sondern lähmende Dosen verabreicht wurden. Weitere Kontrollversuche auf diesem Gebiete müssen abgewartet werden.

Gastroknemiuszuckungskurve bei der Maus.

Unter Anleitung von J. Rosenthal habe ich vor Jahren eine Technik ausgearbeitet, Gastroknemiuszuckungskurven bei der lebenden Maus zu gewinnen ¹⁾.

Ich erzeugte mit dem faradischen Strom kurz dauernde Tetani, die durch einen Metronomkontakt jede Sekunde hergestellt wurden.

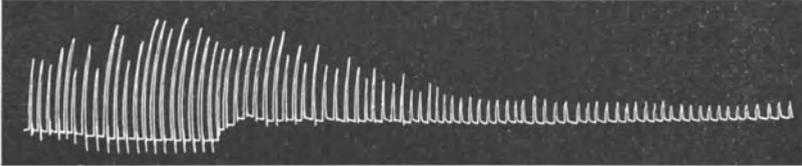
Von den beiden Elektroden war die eine mittels Klemme an der Unterlippe der Maus befestigt. Die andere umfaßte die Wirbelsäule von beiden Seiten und zwar an einer Stelle, die mit dem Millimetermaß vorher bestimmt wurde. Sie lag genau in der Mitte zwischen dem tiefsten Stand des unteren Lungenrandes und der Grube, welche durch Abgang des Glutealmuskels vom Kreuzbein gebildet wird. Durch einen kleinen unblutigen Hautschnitt ist die betreffende Stelle dem Auge leicht zugänglich zu machen. Diese unumgängliche Verletzung des Tieres ist übrigens nur ganz minimal und verheilt in wenigen Tagen. Die Mäuse hatten gleiches Gewicht, sie waren stets unmittelbar dem warmen Stalle entnommen. Ihre Körpertemperatur wurde vor Beginn des Versuches mittels Mäusethermometers stets sorgfältig geprüft. War sie geringer als 37°, so wurde von der Verwendung des betreffenden Tieres abgesehen ²⁾.

¹⁾ Studien aus dem Gebiete der experimentellen Therapie. Stuttgart, Ferd. Enke, 1906.

²⁾ Für diese Versuche standen mir eigene Mäusezuchten zur Verfügung. Nur dann hat man gleichmäßiges Tiermaterial und kann ganz gleiche Tiere auswählen. Von Händlern bezogene Mäuse sind für derartige Versuche unbrauchbar.

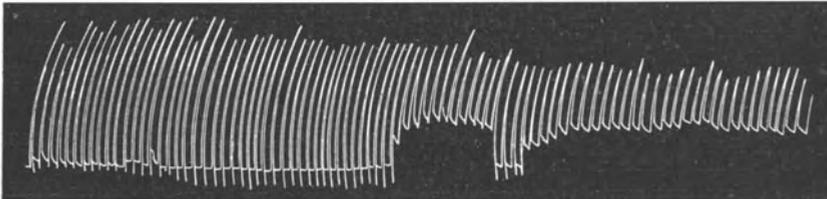
Bei Berücksichtigung aller dieser Vorsichtsmaßregeln waren eine große Reihe normaler Ermüdungskurven zu erzielen, die bei gleichgroßen Mäusen nur wenig voneinander abwichen. Vgl. Kurven 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 17, 19, 21 meiner Monographie: Serologische Studien. Ferd. Enke 1905.

Kurve 21.



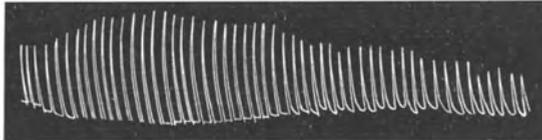
20 g Maus, 50 g Belastung. Normalkurve.

Kurve 22.



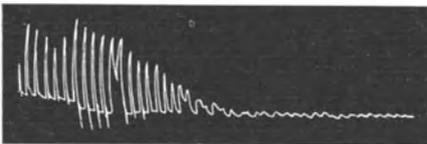
20 g Maus, 50 g Belastung. Geringe Dosis (0,1 cc.). 5 Std. Latenzzeit.

Kurve 23.

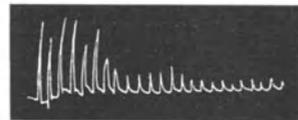


20 g Maus, 50 g Belastung. Starke Dosis (1 cc.). 5 Std. Latenzzeit.

Kurve 24.



Kurve 25.



Kurve 24 und 25. 20 g Mäuse, 50 g Belastung. Starke Dosis (1 cc.). 25 Std. Latenzzeit.

Abb. 6.

Injizierte man geringe Mengen höhermolekularer Eiweißspaltprodukte, deren Darstellung auf S. 281 beschrieben ist, oder auch bestimmte chemisch definierbare Substanzen, wie z. B. kolloidale Metalle, so konnten mit der gleichen Technik Kurven erhalten werden, die gar nicht den Typus von Ermüdungskurven zeigen. Diese Mäuse besitzen erheblich größere Leistungsfähigkeit als die normalen

Mäuse. Vgl. die Kurven 11 und 12 gegenüber der Normalkurve 9, ferner Kurve 22 gegenüber der Normalkurve 21 der genannten Monographie.

Derartige Kurven bekommt man auch nach einer gewissen Latenzzeit, wenn bereits einmal eine Ermüdungskurve geschrieben ist, woraus ich schon damals den Schluß zog, daß aktivierende Spaltprodukte bei der Ermüdung gebildet werden. Vgl. Kurve 18 gegenüber Normalkurve 17, ferner Kurve 20 gegenüber Normalkurve 19. Die Latenzzeit, nach welcher diese Aktivierung eintritt, richtet sich nach der Menge der entstandenen Spaltprodukte. Ist diese besonders hochgradig, so kommt es überhaupt nicht zu gesteigerter Leistungsfähigkeit. Die Zellen sind dauernd geschädigt. Durch die Kurven 21—25 der genannten Monographie, welche hier wiedergegeben werden sollen, wird das Gesagte am besten illustriert.

Die gleichen Erscheinungen sind mittels des Injektionsversuches am Gesamtorganismus mit den verschiedensten chemisch definierbaren Substanzen hervorzubringen, wenn man sie in kleinen Dosen häufig einverleibt (Pausenversuch).

Im Jahre 1914 habe ich in der Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie durch eine Veröffentlichung über die Wirkung gewisser par-ent-eral entstehender Eiweißspaltprodukte die Versuchsergebnisse von meinen Mitarbeitern und mir über diesen Gegenstand nach ihrem damaligen Stande zusammengefaßt. Diese Resultate blieben längere Zeit vorwiegend von theoretischem Interesse. Im letzten Jahre sind jedoch zahlreiche Veröffentlichungen erschienen, in denen Autoren sie wiederholt als Stütze der von ihnen ausgearbeiteten Methoden der unspezifischen Therapie anführen. Ich nehme an, daß die Originalarbeiten nicht allen Autoren zugänglich waren, da einige falsche Zitierungen und Deutungen vorgekommen sind und führe deshalb die Hauptgesichtspunkte, die sich als richtig erwiesen haben, im folgenden zunächst nach der damaligen Veröffentlichung an.

In der angeführten Zusammenfassung aus dem Jahre 1914 heißt es:

„Für die Praxis recht wichtig waren folgende Befunde: Injiziert man einem Tier wiederholt geringe Dosen von Substanzen, so daß die Schwelle ihrer sonst tödlichen Giftwirkung nicht überschritten wird, in kurzen Intervallen (etwa von 10 zu 10 Minuten) subkutan, so geraten die Versuchstiere (Mäuse) in einen Zustand tiefer Benommenheit, die Atmung wird sehr verlangsamt, die Körpertemperatur sinkt bis 8 und 9°, ja oft noch mehr (Temperatursturz). Krämpfe und sonstige Störungen dürfen beim wohl gelungenen Versuch nicht eintreten. Die so behandelten Tiere gleichen vielmehr den mit hochmolekularen Eiweißspaltprodukten injizierten oder den durch unablässige Muskelbewegung schwer ermüdeten.

Auch bei den mit Chemikalien injizierten tritt, genau wie bei den durch körperliche Anstrengung schwer ermüdeten, relativ schnell vollkommene Erholung ein, und man ist imstande nachzuweisen, daß dann die Leistungsfähigkeit nach den verschiedensten Richtungen sogar höher gestiegen ist, wie vor der Injektion. Natürlich können diese Erscheinungen bei einem jeden chemischen Mittel nicht immer rein beobachtet werden, da alle chemischen Nebenwirkungen nicht vollkommen auszuschalten sind. Sehr schön und rein gelingt der Versuch bei Anwendung von wirksamem kolloidalem Palladium.“

Ferner: „Diesen Verhältnissen muß zweifellos Rechnung getragen werden, wenn bei chemotherapeutischen Versuchen ganz unerwartete Erfolge von Chemikalieninjektionen eintreten. Zum Teil sind diese dann sicherlich auf obige, durch Chemikalieninjektionen veranlaßte Abspaltung von Ermüdungsstoffen zurückzuführen; denn diese veranlassen, wie bereits beschrieben, nach einiger Zeit gesteigerte Leistungsfähigkeit. Dabei ist zu bedenken, daß die direkte, lähmende Wirkung der freigewordenen Spaltprodukte eine sehr flüchtige ist, so daß sie der Beobachtung leicht entgehen kann¹⁾).

Die auffällige Euphorie, welche Kaufmann und Gorn nach Injektion von kolloidalem Palladium beobachtet haben, bin ich zur Zeit geneigt, auf derartige ganz unspezifische Protoplasmaaktivierungen zurückzuführen. Man sieht diese übrigens auch nach Zuführung anderer Energiearten: Elektrischer, Radiumbestrahlung²⁾ usf. So wird z. B. auch beim Bergoniéverfahren ebenfalls eine ungewöhnliche, ohne weiteres schwer zu deutende Euphorie beobachtet, die sicherlich von ähnlichen Abspaltungen abhängen mag.

Der erfahrene Therapeut wird übrigens bei all diesen Mitteln das Verhältnis der Dosis zum Individuum so wählen, daß eine Protoplasmaaktivierung wirklich eintreten kann. Übergroße Dosen bewirken, wie wir gesehen haben, das Gegenteil³⁾.

Gerade das „Unspezifische“ der Reaktion ließ vermuten, daß durch die verschiedensten Einflüsse im Körper ganz ähnliche Produkte abgespalten werden, die, falls die Schädlichkeit in mäßigen Grenzen bleibt, zu der gleichen Leistungssteigerung führen, als wenn im Reagenzglas hergestellt, durch Dialyse gereinigte höhermolekulare Eiweißspaltprodukte injiziert werden.

Die Zeit, in welcher eine derart gesteigerte Leistungsfähigkeit eintritt, hängt in erster Linie von der Menge der entstandenen Spaltprodukte ab: ist deren Quantum verhältnismäßig gering, so tritt die gesteigerte Leistungsfähigkeit sehr bald in Erscheinung. So läßt sich bekanntlich diese zumeist leicht nachweisen nach Übungen, wobei die zweite Übung höherwertig ist, wie die erste, usw.

Daß nach Zuführung der verschiedensten Energiearten bei entsprechender Dosierung die gleichen oder zum mindesten ähnlich wirkende Spaltprodukte oder Zustandsänderungen entstehen, geht mit großer Wahrscheinlichkeit aus Beeinflussungs- und Absättigungsversuchen hervor, die ich nach den verschiedensten Richtungen hin mit meinen Mitarbeitern ausgeführt habe. Man kann zeigen, daß die Breite individueller Schwankungen weit überschreitende Temperatursenkung infolge wiederholter Einspritzung der verschiedensten chemischen Substanzen in kleinen Dosen, in vitro hergestellte hochmolekulare Eiweißspaltprodukte usf., durch vorherige Einspritzung kleiner Mengen von Chemikalien (Aktivierung), aber auch durch Anwendung der gleichen antikörperartig wir-

¹⁾ Siehe hierzu R. Schmidt, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1919 **131**, S. 16, Abs. 1 letzte Zeile. Das Wort „lähmend“ ist hier sinngemäß ergänzt, weil die vorhergehenden Textstellen nicht mitnotiert sind.

²⁾ Siehe Ermüdungsstoffe, Kolle-Wassermann Handb. II. Aufl. **2**, S. 1508.

Durch unspezifische leistungssteigernde Mittel erhält man spezifische Wirkungen, wenn ein Organ mit spezifischer Leistung aktiviert wird (siehe z. B. neuerdings die Mitteilungen von Stephan über die Aktivierung bestimmter Organe mit Röntgenstrahlen), oder wenn bei spezifisch schon vorbehandelten Tieren spezifische Antikörper vorhanden sind.

³⁾ Im Original nicht gesperrt gedruckt.

kenden Gruppen ausgeschaltet wird, und daß sich erhöhte Leistungsfähigkeit der verschiedensten Organsysteme mittels quantitativer Messung nachweisen läßt.

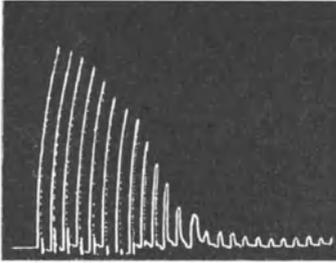


Abb. 7. 15 g schwere Maus, 4 Stunden nach intraperitonealer Injektion von 0,2 cem frisch hergestelltem sehr wirksamen Palladium colloideale.

Im technischen Teil meiner „Ermüdungsstoffe“ (Stuttgart, Ferd. Enke, 2. Aufl. 1910) wird ein „Pausenversuch“ mit wiederholten Injektionen untertödlicher Dosen von Blausäure beschrieben, S. 26 und 52.

Im folgenden seien 2 Kurven von Mäusen wiedergegeben, die mit kolloidalem Palladium injiziert worden waren (Berl. klin. Wochenschrift 1907, Nr. 28). Die erste zeigte eine Kurve nach Injektion starkwirkenden kolloidalen Palladiums. Die zweite eine solche nach Injektion einer schwach wirkenden Dosis, nachdem eine gewisse Latenzzeit vergangen ist. Gleiche Wirkungen werden erzielt, wenn das kolloidale Palladium in vitro auf Eiweiß eingewirkt hat und Wasserstoff durchgeleitet wurde, der durch kolloidales Palladium nach den Paaalschen Untersuchungen aktiviert wird und so eine stark reduzierende Wirkung entfaltet. Hier entstehen in vitro Eiweißspaltprodukte von der gleichen Wirkung, wie sie im Körper nachzuweisen ist, wenn man kolloidales Palladium direkt einspritzt.

Derartige Eiweißspaltprodukte können auch, wie auf S. 281 beschrieben, mittels Elektrolyse hergestellt werden.

Ich bemühte mich mit Schwenk, bestimmte Gruppierungen aufzufinden, die die temperaturerniedrigende Wirkung derartiger Eiweißspaltprodukte aufheben. Unsere anfänglichen Studien führten uns zu der Anschauung, daß NH-Gruppen in doppelter Bindung an C für diese Wirkung nicht ohne Bedeutung sind (s. S. 321).



Abb. 8. Aktive Immunisierung, Maus, 17 g schwer, 2×24 Stunden nach Injektion von 0,3 g schwach wirkendem Palladium colloideale.

Wir verwandten als Maßmethode die temperaturerniedrigende Wirkung der, wie oben S. 281 beschriebenen, mittels Elektrolyse hergestellten Spaltprodukte und fügten die jeweils auf ihre antikörperartige Wirkung zu untersuchende, chemisch möglichst genau charakterisierte Substanz zu. Die Temperatur wurde dann fortlaufend bei den beiden mit den Gemischen injizierten ganz gleich großen und gleich gehaltenen Mäusen gemessen. Im folgenden seien zwei Temperaturkurven von Mäusen, bei denen Succinimid als antikörperartig wirkender Stoff benutzt worden ist, wiedergegeben, siehe ferner hierüber S. 321.

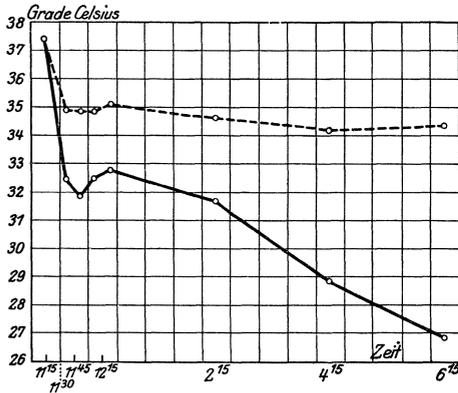


Abb. 9. ——— Durch Elektrolyse hergestelltes höhermolekulares, wirksames Eiweißspaltprodukt. - - - - - Dasselbe + 0,1 einer 1% Succinimidlösung.

Was die sekundär im Körper entstehenden Spaltprodukte anbetrifft, so hat Freund die bei dem Zerfall von Blutplättchen entstehenden nach den verschiedensten Richtungen studiert:

Er unterscheidet Frühgifte, die unmittelbar nach der Gerinnung entstehen, und Spätgifte. Hier interessieren besonders die letzteren, weil sie mit der Wirkung der nach oben beschriebener Methodik gewonnenen gewisse Ähnlichkeit haben.

Während die Frühgifte Gefäßerweiterung verursachen, wirken die Spätgifte nach Freund vasokonstriktorisch. Am Herzen wirken die Spätgifte auf die Systole verstärkend und vergrößern die Diastole. Es besteht ein

deutlicher Synergismus zwischen Digitaliskörpern und Spätgiften. Am Darm zeigten die Spätgifte etwa 48 Stunden nach dem Plättchenzerfall das Bild reiner Erregung (vgl. die leistungsteigernde Wirkung der Albumosen S. 285).

Körpereigenes defibriniertes Blut verursacht etwa $\frac{1}{4}$ Stunde nach der Gerinnung bei Kaninchen Temperatursenkung, 1–20 Stunden nach der Gerinnung Fieber, noch später ist die Körpertemperatur unbeeinflusst. Es findet also eine Abschwächung der Giftwirkung auf das Wärmeregulationszentrum je nach der Länge der Entstehungszeit der Gifte statt. Wir haben schon mehrfach gesehen, daß hohe Dosen unserer höhermolekularen Spaltprodukte die gegenteilige Wirkung von mittleren Dosen haben. Es wäre die Frage zu erörtern, ob die „Früh“- und „Spät“-gifte nicht nur quantitativ unterschieden sind. Überhaupt bedarf die physikalische Seite dieser Forschung noch eingehender Untersuchung.

Jedenfalls habe ich an vielen Orten auf die große Labilität der hier in Frage kommenden Spaltprodukte aufmerksam gemacht. Es kann leicht sein, daß bald nach der Darstellung in großer Menge vorhandene Spaltprodukte von bestimmter Wirkung unwirksam werden, und so der anfangs, infolge der verhältnismäßig hohen Dosierung, lähmende Effekt in das Gegenteil umschlägt. So sieht man die temperaturerniedrigende Wirkung frisch aus den Muskeln hochermüdeten Tiere gewonnener adialysabler Substanzen rasch schwinden (s. Ermüdungsstoffe). Überhaupt erschwert ja die große Veränderlichkeit der Spaltprodukte das Arbeiten mit diesen Substanzen und ihre Definierung so unendlich und läßt nur langsam einen Fortschritt zu. Schon das Trocknen bei niedriger

Temperatur ist ein beträchtlicher Eingriff. Die Albumosen und Peptone des Handels sind als Kunstprodukte anzusehen, mit denen man allerdings einzelne Symptome noch gut verfolgen kann, denn es muß beachtet werden, daß je nach der Maßmethode, welche angewendet wird, die Labilität der Gemische eine verschieden große Rolle spielt. Manche Eigenschaften gehen eher verloren, manche halten sich länger. So ist die leistungssteigernde Wirkung im allgemeinen eine recht stabile Eigenschaft.

Die Bemühungen, einzelne Spaltprodukte des Eiweißes, die als wirksam in Betracht kommen könnten, isoliert zu studieren, sind zweifellos ein wesentlicher Fortschritt dieser Forschung; eine exakte Grundlage wird dadurch angestrebt. Ich erinnere an die Studien von Barker und Dale über das Imidazolyläthylamin u. a. m. Das von Schittenhelm und mir im Jahre 1911 aufgestellte vorläufige Schema, s. S. 280, ist noch nicht weiter ausgebaut worden.

Den höhermolekularen, nicht oder schwer dialysablen frisch hergestellten Eiweißspaltprodukten ist von mir, wie bereits auf S. 280 ausgeführt, stets eine Sonderstellung zugewiesen worden. Dazu führten die genau Beobachtung der Symptome schon bei parenteraler Einverleibung in den Gesamtorganismus, ferner die Entgiftungsversuche. Vielleicht ist es die physikalische Beschaffenheit der höhermolekularen Eiweißabkömmlinge oder die Vielheit der Gruppen, welche ihre besondere biologische Wirkung bedingen.

Anfangs versuchte ich durch Aufbewahren in evakuierten Röhren, die in flüssige Luft gehängt wurden, gleichwirkende Ausgangsmaterialien zu bekommen. Da dieses Verfahren zu teuer und nicht überall anwendbar ist, stellte ich später die Spaltprodukte frisch mit der so gut dosierbaren Elektrolyse her, entfernte die dialysablen Substanzen rasch und maß jedesmal ihre Wirkung an der Temperaturerniedrigung bei Mäuseinjektionsversuchen, s. S. 282.

Freund macht auf Tatsachen aufmerksam, welche zu der Annahme berechtigenden, daß bei der normalen Funktion in manchen Organen (Speicheldrüse, Muskel) Stoffe auftreten, die lokale Gefäßerweiterungen machen und so die Arbeitshyperämie erklären können (Henderson - Loewi). Die rein lokale Wirksamkeit am Orte der Entstehung könnte mit ihrer großen Vergänglichkeit erklärt werden.

Die Vorgänge, welche zu einer Leistungssteigerung auf Injektion von Eiweißspaltprodukten oder bei der Entstehung derselben in loco (Aktivierung s. S. 283) führen, sind also mannigfaltig. Es ist meines Erachtens nichts verfehlter, als nur ein Symptom oder eine Ursache, deren quantitative Messung dem jeweiligen Beobachter besonders naheliegend ist, für die Leistungssteigerung verantwortlich zu machen. So ist die Arbeitshyperämie sicher eine der die Leistungsgröße befördernden Reaktionen. In letzter Zeit hat vor allem E. Weber mittels plethysmographischer Messungen interessante Zusammenhänge zwischen Gefäßfüllung und Arbeitsleistung experimentell verfolgt.

Freund hat seine Studien fortgesetzt und die wirksamen Substanzen studiert, welche aus Serum entstehen, jedenfalls durch Fermente, die beim Plättchenzerfall frei werden. Diese Substanzen gehen in das Alkoholextrakt über, z. B. die atropinähnliche Wirkung des Serums, die anthrakoziden Stoffe (Gruber - Futaki).

Frischblutextrakte stellte Freund dadurch her, daß er das Blut direkt in Alkohol fließen ließ. Im allgemeinen zeigten diese Extrakte bei normalen Tieren,

im Gegensatz zu den Serumextrakten, keine Digitalisverstärkung. Diese trat nur ein, wenn die Gerinnung des Blutes nicht verhindert war, oder bei Tieren, welche an Kokzidiose litten, wenn Aderlässe vorgenommen worden waren, oder wenn Kaseosan injiziert worden war.

Atropinähnliche Stoffe ließen sich beim normalen Menschen ebenfalls nicht in Frischblutextrakt nachweisen. Auch konnten aus normalem Blut von Menschen und Kaninchen keine Stoffe, die auf Gefäße wirken, extrahiert werden, ebenso fast keine anthrakoziden Stoffe. Nach Proteinkörpereinspritzung waren in den Frischblutextrakten Stoffe zu finden mit atropinähnlicher Wirkung auf das muskarinvergiftete Froschherz.

Was die Gefäßwirkung anbetrifft, so finden sich nach Proteinkörperinjektionen in der ersten Phase der Reaktion erweiternde Substanzen, in der zweiten Phase vasokonstriktorische. In der zweiten Phase ist bei Anwendung geeigneter Methoden ein Nebeneinanderwirken beider festzustellen.

Dresel gelang es durch Kaseosan, Typhusimpfstoff in kleinen Dosen, durch wiederholte Aderlässe, durch Röntgenbestrahlung in kleinen Dosen eine recht erhebliche Steigerung der anthrakoziden Stoffe im Plasma, Serum und Frischblutextrakt beim Kaninchen nachzuweisen, dagegen verschwinden die Plättchenstoffe aus dem strömenden Blute durch große Dosen von Impfstoff, von Röntgenbestrahlung und das Zusammenwirken von Kaseosan mit Kokzidiose oder Hautverletzung. Der Platingehalt des strömenden Blutes wurde nach Dresel durch pathologische Zustände, wie Kokzidiose, Verätzung und Trächtigkeit vermehrt.

Sera von Frauen aus den letzten Monaten der Schwangerschaft enthalten nach den Dreselschen Untersuchungen große Mengen milzbrandfeindlicher Stoffe. Desgleichen konnte durch kleine Kaseosangaben beim Menschen Anthrakozidie ausgelöst werden. Auch im Serum nicht behandelter Luetiker fand Dresel starke Anthrakozidie.

Starkenstein, der sich in seiner ersten Veröffentlichung eng an die oben gegebenen Grundlagen anschließt, führte als neu den antiphlogistischen Effekt der verschiedensten Mittel, bei parenteraler Einverleibung, gemessen an der Senfölenzündung am Kaninchenauge, ein. Ferner wählte er als Maßmethode die Durchlässigkeit der Gefäße und speziell der Ziliargefäße für Fluoreszeinnatrium. Ferner fand er nach Milchinjektionen erhöhte Widerstandsfähigkeit gegen Strychnin. Atophan und Kalziumchlorid wirkten im gleichen Sinne, Phenolwirkung war abgeschwächt, wenn vorher Albumosen und Peptone injiziert waren. Ähnliche Versuche von Aktivierungen von Tieren durch vorherige Injektionen kleiner Mengen der verschiedensten Chemikalien sind in meinen Ermüdungsstoffen mitgeteilt.

Starkenstein sagt:

„Um in der Analyse dieser Erscheinungen zu klar definierbaren Resultaten zu kommen, wird es notwendig sein, im Sinne Weichardts alle Methoden, mit denen Leistungssteigerung, aber auch Leistungsminderung, vor allem Stoffwechselveränderungen, gemessen werden können, zur Untersuchung heranzuziehen, weiter einzelne Organsysteme isoliert zu betrachten und die für jedes derselben passende Methode in Anwendung zu bringen.“

Ferner:

„Die Therapie, die auf dieser Umstimmung des Organismus beruht, beeinflußt aber nicht ein bestimmtes Organ in elektiver Weise, sondern sie ändert die Reaktionsfähigkeit aller Zellen des Organismus, sie wirkt omnizellulär.

In diesem Sinne zeigt wohl auch der von Weichardt eingeführte Begriff der „Protoplasmaaktivierung“ den Angriffspunkt aller dieser Mittel mit omnizellulärer Wirkung an.“

Starkenstein weist auch auf die Möglichkeit hin, daß physikalisch-chemische Zustandsänderungen des Protoplasmas wenigstens teilweise die Änderung der Gesamtvitalität des Organismus bewirken. In bezug auf diese Anschauungen s. S. 313.

Neuerdings stellte Bieberfeld interessante Versuche über Gewöhnung an Morphin an und fand, daß Proteinkörpereinspritzungen, z. B. parenterale Behandlung mit Milch, so wirkten, daß die infolge der Gewöhnung ganz unwirksam gewordene Morphinmenge wieder allgemeine Betäubung hervorrief.

R. Schmidt, Prag, hat zuerst meine Anschauung über sekundär im Körper entstehende Spaltprodukte, welche leistungssteigernd wirken (Aktivierung), bei der Erklärung praktisch klinischer Erfolge herangezogen. Auf diesen Standpunkt stellten sich in der Folge zahlreiche Autoren. Es ist an der Literatur deutlich zu sehen, daß überhaupt erst durch diese Anschauungen eine genügend umfangreiche und deshalb brauchbare theoretische Grundlage für die schon lange beobachteten klinischen Erfolge bei unspezifischer Therapie gegeben war, und daß das Gebiet von da an erst „aktuell“ wurde.

Eine Reihe bemerkenswerter Arbeiten nach klinischer Richtung erschienen nunmehr in rascher Folge, die auch wesentlich dazu beitrugen, unsere theoretischen Kenntnisse auf diesem Gebiete zu bereichern. Es soll nicht die Aufgabe dieser Einführung sein, die klinische Seite des Problems zu behandeln. Ich kann mich hier nur auf die Nennung einiger Autoren beschränken, späteren Zusammenfassungen von klinischer Seite muß es vorbehalten bleiben, diese Arbeiten systematisch zu besprechen.

An der Opitzschen Klinik in Freiburg gelang es Lindig auf der Suche nach einem einheitlichen Präparat das „Kaseosan“, ein steriles Milcheiweißpräparat, herzustellen und damit eingehende Studien bei intravenöser Einverleibung auszuführen. Es muß hier auf die Originalarbeiten hingewiesen werden. Außer dieser Arbeit scheinen mir die von Salomon an der Gießener Klinik von Jaschkes von besonderem Interesse.

Diese Autoren versuchen die Antikörperbildung, Präzipitation und Komplexbindung als Indikator für die schwierige Dosierungsfrage, heranzuziehen.

Zimmer studierte an der Bierschen Klinik vor allem die wichtige Dosierungsfrage an klinischem Material, stellte sie in den Vordergrund und schuf den Namen „Schwellenreiztherapie“.

Alle diese Bestrebungen sind zur Zeit in erfreulichem Fortschreiten.

Auf die Möglichkeit der Entstehung leistungssteigernder Spaltprodukte nach Zuführung physikalischer Energiearten habe ich vor Jahren an den verschiedensten Stellen hingewiesen¹⁾. Ein experimenteller Beweis ist in der

¹⁾ Z. B. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychopath., 1914. Orig XXII, H. 4/5, Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 22, S. 581.

Zusammenfassung im Handbuch von Kolle-Wassermann, 2. Aufl., 2. Bd., S. 1508 mitgeteilt.

Neuerdings sind aus der medizinischen Klinik in Prag Bestrahlungsversuche am Menschen bei Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte angestellt worden. Die Autoren bedienen sich als Maßmethode der Gerinnungszeit des Blutes, der Veränderung des Fibrinogengehaltes, des Blutzuckerspiegels, der Agglutinine, des Bilirubinspiegels, der Blutkatalase und maßen endlich die Herdreaktionen.

Was die Vermehrung des Agglutiningehaltes anbetrifft, so fanden wir bei Kaninchen, sowohl wie bei Menschen, die auf einen gewissen Agglutinin-gehalt eingestellt waren, daß nach Röntgenbestrahlung in der verschiedensten Dosierung eine Erhöhung bei weitem nicht in dem Maße nachzuweisen ist, wie nach Proteinkörperinjektionen (unveröffentlichte Versuche). Gleiche Resultate hatten die Prager Forscher.

Worauf diese Befunde zurückzuführen sind, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

Gerinnungszeit und Fibrinogengehalt des Blutes, Blutzuckerspiegel, sowie Bilirubinspiegel steigen bei entsprechenden Dosen an. Ferner treten Herdreaktionen im nicht bestrahlten Erkrankungsherde auf. Was diese anbetrifft, so habe ich mehrfach darauf hingewiesen, daß bei immunisierten oder überempfindlichen Tieren durch leistungssteigernde Spaltprodukte besonders hochgradige spezifische Leistungssteigerungen zu beobachten sind. Diese äußern sich, besonders sichtbar für uns, an lokalen überempfindlichen Zellbezirken. Wir sehen also meist ein Aufflammen der Entzündungserscheinungen.

Dietrich stellte am Wassermannschen Institute die Wirksamkeit des Yatrens, eines Jodderivates des Benzolpyridins, bei infektiösen Prozessen im Tierversuche fest, nachdem Bischoff seine stark bakterizide Wirkung untersucht hatte.

Lindig fand, daß es schon 11 Minuten nach intravenöser Injektion im Harn wieder nachzuweisen ist. Beim Tierversuch und bei der Heilwirkung am Menschen dürfte hier wohl neben der desinfizierenden Wirkung die zellaktivierende eine recht beträchtliche Rolle spielen (Sonntag, Finger). Neuerdings wird ein Yatrenkasein hergestellt, dessen Vorzüge Zimmer hervorhebt.

Interessant sind die Untersuchungen von Gildemeister und Seiffert, die der entzündeten Zelle eine besondere Aufnahmefähigkeit im Gegensatz zur normalen Zelle zuschreiben. Über den Entzündungsbegriff ist von pathologischer Seite außerordentlich viel diskutiert worden. Eine einheitliche Auffassung hat sich bisher nicht erzielen lassen; dagegen steht fest, daß die sensibilisierte und überempfindliche Zelle bei unspezifischer Beeinflussung besonders hochgradig reagiert. Für die unspezifische Therapie und die dabei wesentlichen lokalen und allgemeinen Mehrleistungen genügt zunächst der Begriff der Sensibilisierung vollständig. Derartige Zellen können anatomische Merkmale zeigen, die von vielen als Entzündung angesprochen werden, unbedingt nötig ist das nicht, denn wir haben es hier mit biochemischen Veränderungen und Vorgängen zu tun, die sehr oft, aber nicht immer sichtbar zu sein brauchen.

In den Arbeiten zahlreicher anderer Autoren befinden sich Anschauungen und Gedankengänge, wie sie bereits in meinen Arbeiten aus den Jahren 1906/07 klipp und klar niedergelegt sind, z. B. die Leistungssteigerung nach Injektion von Eiweißspaltprodukten, sekundäre Abspaltung leistungssteigernder Gruppen im Tierkörper durch kolloidale Metalle u. a. m. Manche dieser Autoren halten es nicht für nötig, die frühere Literatur auf diesem Gebiete zu studieren. Vor allem müssen die weitgehenden Prioritätsansprüche von R. Kraus zurückgewiesen werden. Kraus wiederholte im Jahre 1914 die in der Einleitung beschriebenen Versuche von Rumpff aus dem Jahre 1893, mit andersartigem Bakterien-eiweiß infektiöse Prozesse günstig zu beeinflussen und schuf den Namen „Heterobakterientherapie“. Die Behandlung der Infektion mit Eiweißen als solchen war, wie eingangs erwähnt und wie aus geschichtlichen Ausführungen von Bier hervorgeht, seit langem bekannt.

R. Schmidt war es, der durch seine Arbeiten über die Beeinflussung infektiöser Prozesse durch Injektion von Proteinen überhaupt die Proteinkörpertherapie schuf, dadurch, daß er sich auf unsere lange vorher gemachten experimentellen Erfahrungen über unspezifische Leistungssteigerung nach Einverleibung von Eiweiß und Eiweißspaltprodukten bezog. Damit war für das äußerlich so verschiedenartig erscheinende, aber innerlich zusammenhängende Gebiet eine einheitliche Grundlage gegeben. Die frühere Gepflogenheit, die unspezifische Therapie von einem Symptom aus zu beurteilen, die der einheitlichen Auffassung so hinderlich gewesen war, wurde mehr und mehr aufgegeben. Ein Prinzip, das alle Symptome einheitlich zusammenfaßt und praktisch brauchbar ist, war gefunden.

Studien über die Wachstumsförderung eingedrungener Krankheitserreger durch im Körper entstehende Spaltprodukte.

Um in die komplizierten Verhältnisse, welche die auffällige Beeinflussung gewisser infektiöser Prozesse bei Proteinkörpertherapie und unspezifischer Therapie überhaupt bedingen müssen, weiter einzudringen, habe ich mit meinen Mitarbeitern die Beeinflussung möglichst parasitisch angepaßter Infektionserreger durch Produkte studiert, die aus dem Körper unter den verschiedensten Bedingungen extrahiert wurden.

Zum zahlenmäßigen Studium sind gewisse an die Bestandteile des Körpers gut angepaßte Streptokokken geeignet¹⁾. Man kann mit ihnen Zählplatten gießen, wenn zu 10 ccm Agar 0,25 ccm steriles defibriniertes Blut gegeben wird.

Um nach physikalischer Hinsicht die Untersuchungsflüssigkeit der Blutflüssigkeit möglichst anzugleichen, benutzt man am besten das nach den Straubschen Angaben hergestellte Normosal. Frisch aus dem Körper gezüchtete Streptokokken sind zwar häufig auch an diese Flüssigkeit nicht restlos angepaßt, so daß, wie aus den Zahlenwerten hervorgeht, Abtötung in reinem Normosal nach 24 Stunden erfolgt. Öfter umgezüchtete Streptokokkenstämme pflegen nicht mehr so empfindlich zu sein. Physiologische Kochsalzlösung ist für die Züchtung von empfindlicheren Mikroorganismen, wie den Streptokokken, ganz ungeeignet. Auch die für die Herstellung der Zählplatten notwendigen Verdünnungen der

¹⁾ Einige frisch aus dem Körper gezüchtete Streptokokkenstämme erwiesen sich für dieses Studium als besonders geeignet. Andere Streptokokkenstämme sind für die Bedingungen außerhalb des Körpers zu empfindlich, so daß ein quantitatives Arbeiten mit ihnen unmöglich ist.

Stammlösung stellt man am besten mit Normosal her. Die wachstumsfördernden Substanzen, welche aus dem Tierkörper nach bestimmten Gesichtspunkten extrahiert werden, werden also am besten in Normosal aufgeschwemmt.

Ein Meerschweinchen wurde entblutet, das Fell mit Sublimataalkohol abgewaschen, vorsichtig Magen und Darm entfernt, der Kopf abgeschnitten und das Fell abgezogen. Sodann wurde das Tier zerkleinert, die Masse gewogen, mit der dreifachen Menge Alkohol versetzt und 20 Minuten am Rückflußkühler gekocht. Dann wurde filtriert und im Luftstrom eingetrocknet. Die Substanz wurde gewogen und mit der 3fachen Menge Alkohol 20 Minuten lang nochmals gekocht, sodann filtriert und eingetrocknet. Das Extrakt wurde mit Wasser verrieben, filtriert, neutralisiert und im Luftstrom bei 37° getrocknet. Von diesem Extrakt wurden 100 mg in 10 ccm destilliertes Wasser gebracht (Stammlösung). Die Extraktlösungen waren abiuret. Von dieser Stammlösung wurden Verdünnungen in Normosal angelegt, so daß 0,2⁰/₁₀₀-Lösungen und 0,02⁰/₁₀₀-Lösungen zur Beimpfung zur Verfügung standen. Stammlösung und Verdünnungen wurden kurz im Dampf sterilisiert, in den späteren Versuchen durch Knorr'sches Kieselgurweichfilter filtriert.

Diese sterilen Lösungen wurden mit einer 1 mm Öse einer gleichmäßig bewachsenen 20stündigen Streptokokken-Bouillon-Kultur beimpft. Gleichzeitig wurde eine Normosalkontrolle beimpft, die ebenfalls mit bebrütet wurde¹⁾. Eine zweite Normosalkontrolle wurde nach 18 Stunden beimpft und die Einsaatmenge gleichzeitig mit den bewachsenen Platten festgestellt.

Nach 18stündigem Wachstum bei 37° wurden in der beschriebenen Weise Blutagarzählplatten gegossen.

Folgende Tabelle gibt das Wachstum auf diesen abiureten Nährstoffen wieder:

Grad der Verdünnung	Wachstumsdauer	Zahl der Kolonien	Bemerkung
0,2 ⁰ / ₁₀₀	18 Stunden	3 431 686	Streptokokkenstamm H. I.
0,02 ⁰ / ₁₀₀	„	718 286	„
Normosalkontrolle bebrütet	„	150 284	„
Normosalkontrolle unbebrütet	—	102 950	„

Die Wirkung derartiger das Wachstum befördernder Stoffe ist auf verschiedene Weise einer Erklärung zugänglich²⁾. Es können für den Abbau und die Synthese der parasitisch wachsenden Mikroorganismen besonders geeignete Gruppen zur Verfügung stehen. Ferner kann eine Reizwirkung auf das Bakterienwachstum vorliegen, und endlich wäre es möglich, daß wachstumshemmende und daher die Vermehrung lähmende Spaltprodukte abgesättigt werden.

Eine besonders zu bearbeitende Frage ist die, ob die hier gewonnenen Substanzen für das Wachstum der Infektionserreger im Organismus wirklich in Frage kommen, oder ob wir es lediglich mit Kunstprodukten zu tun haben. Das ist eine der Fragestellungen, die vorläufig nur auf indirektem Wege einer Lösung näher gebracht werden kann.

¹⁾ Bei Verwendung parasitisch eingestellter Streptokokkenstämme war es gleichgültig, ob dem organischen Nhaltigen Normosal, das Glycocolcalcium enthält, noch als weitere N-Quelle Natr. asparaginicum und als Kohlehydratquelle Glycerin zugesetzt war. Diese wurden von unseren Streptokokken nicht verwertet, wohl aber die aus dem Körper extrahierten abiureten Substanzen.

²⁾ Meine Arbeit in Nr. 2 der Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 39 sei hier wegen ihrer Referatform teilweise wörtlich wiedergegeben.

Einen dieser Wege habe ich im folgenden eingeschlagen: Es ist bekannt, daß überanstrengte Tiere¹⁾ gegen Infektionen bedeutend weniger widerstandsfähig sind, als normale ausgeruhte.

Mag man nun mit Wacker in den Albuminaten des Muskels eines der Hilfsmittel desselben sehen, ihn vor Übersäuerung, die durch Zerfall des Traubenzuckers bei starker Muskelanstrengung entsteht, zu schützen, oder mag man der Säurequellungstheorie zuneigen, zweifellos dürfte bei den häufig vorkommenden Zustandsänderungen auch der Bestand der Eiweiße des Muskels nicht vollkommen intakt bleiben²⁾.

Ein Versuch, durch Behandlung mit verdünnter Milchsäure und nachherige Neutralisierung noch besser wirkende Extrakte zu erhalten, war folgender:

Es wurde im allgemeinen die Technik, wie sie beschrieben ist, innegehalten, mit dem Unterschiede, daß die Meerschweinchenorgane zuerst mit der 3fachen Gewichtsmenge Wasser versetzt wurden. Dieses wurde bei Parallelversuchen durch $n/_{10}$ Milchsäure ersetzt. Nach 24stündigem Stehen im Eisschrank wurden beide Versuchsreihen neutralisiert, gekocht, filtriert und das Wasser verjagt, ferner, wie oben beschrieben, mit Alkohol behandelt, getrocknet in Wasser aufgenommen, genau neutralisiert und wieder getrocknet. Nach der Milchsäurebehandlung waren die Biuretreaktionen dieser Filtrate, im Gegensatz zu in gleicher Weise ohne Säurebehandlung gewonnenen, stark positiv. Es zeigte sich nun, daß die alkoholischen Extrakte des vorher mit Milchsäure behandelten Meerschweinchens bedeutend mehr wachstumfördernde Substanzen enthielten, als die Extrakte, bei denen eine Milchsäurebehandlung vorher nicht stattgefunden hatte. Dabei war der Stickstoffgehalt des nach vorheriger Milchsäurebehandlung gewonnenen Extraktes mit 5,2% Stickstoff niedriger als der des zum Vergleich herangezogenen Alkoholextraktes ohne vorherige Milchsäurebehandlung, dieser betrug 8,14%³⁾. Aus folgender Tabelle gehen die Wachstumswerte der sonst nach gleicher Technik hergestellten Extrakte (an Streptokokken geprüft) hervor⁴⁾, S. Tabelle S. 310.

Aus diesen Versuchen ist der Schluß erlaubt, daß die Streptokokkenwachstumfördernden, mit Alkohol aus dem Tierkörper extrahierbaren Substanzen eine Vermehrung erfahren, wenn Milchsäurebehandlung mit nachfolgender Neutralisation vorhergegangen ist. Bei den unter natürlichen Verhältnissen vorkommenden Reaktionsänderungen dürften also ebenfalls Abspaltungen von Gruppen, die das Wachstum der Infektionserreger befördern, vor sich gehen. Diese wachstumfördernden Stoffe mögen außer bei intensiver Ermüdung auch bei infektiösen Prozessen abgespalten werden, so daß in der Ausbreitung des infektiösen Prozesses an sich ein beförderndes Moment liegen kann (s. unten).

Aus der Tabelle geht ferner hervor, daß ein Lezithinpräparat von Merck durchaus keine besonders wachstumfördernden Eigenschaften hatte. Das

¹⁾ Das gleiche gilt von Tieren, die von abnormen physikalischen Einflüssen betroffen werden.

²⁾ Über den Kohlehydratabbau und seine Synthese (zweifellos die erste Quelle der Muskelkraft, s. S. 319).

³⁾ Weitere Versuche verliefen ebenfalls im Sinne der angeführten Versuchsbeispiele.

⁴⁾ Die gleichen bedeutenden Unterschiede sind zu erzielen, wenn das Kochen ausgeschaltet wird und die Behandlung in der Kälte erfolgt.

Ver- suchs- nummer	Meerschweinchen	Verdünnungs- flüssigkeit	Grad der Verdünnung	Wachstums- dauer	Zahl der Kolonien
1	Vor der Alkoholextraktion mit n/10 Milchsäure versetzt	Normosal mit 1 ⁰ / ₀ Glycerin	0,2 ⁰ / ₀₀	16 Stunden	8 914 100
	Vor der Alkoholextraktion ohne Milchsäure	„	0,2 ⁰ / ₀₀	„	2 488 904
2	Vor der Alkoholextraktion mit n/10 Milchsäure versetzt	„	0,2 ⁰ / ₀₀	„	8 371 768
	Vor der Alkoholextraktion ohne Milchsäure	„	0,2 ⁰ / ₀₀	„	2 914 360
3	Lezithin	„	0,2 ⁰ / ₀₀	„	231 436
4	Wässriges Extrakt mit n/10 Milchsäure	„	0,2 ⁰ / ₀₀	„	5 186 306
	Wässriges Extrakt ohne Milchsäure	„	0,2 ⁰ / ₀₀	„	1 527 048

gleiche Resultat bekam ich, nachdem ich das Lezithinpräparat nochmals gereinigt hatte. Ebenso beförderte Cholesterin das Streptokokkenwachstum nicht besonders.

Aus der Tabelle geht auch hervor, daß durch den Milchsäurezusatz und nachherige Neutralisation auch bessere Wachstumswerte erhalten werden, wenn man nur wässrige Extrakte zum Vergleich heranzog.

Es wird wohl kaum möglich sein, im Reagenzglas sterilisierte, in physikalischer und chemischer Beziehung den Körpersäften gleiche Lösungsmittel zu erhalten. Immerhin ist eine weitgehende Angleichung möglich. Außer dem Wasser und Alkohol müssen andere Extraktionsmittel zum systematischen Studium herangezogen werden.

Nach den mitgeteilten Befunden erscheint die Eigenschaft, welche der Körper erworben hat, auf Eiweißspaltprodukte sofort mit erhöhter Abwehrbereitschaft nach den verschiedensten Richtungen hin (Protoplasmaaktivierung) zu reagieren, zweckmäßig. Haben wir doch gesehen, daß unter den natürlichen Verhältnissen angepaßten Bedingungen (z. B. Reaktionsänderungen) leicht Spaltprodukte entstehen, welche das Streptokokkenwachstum stark fördern. Ebenso kann man diese wachstumfördernden Substanzen vermehren, wenn man die getöteten Tiere 24 Stunden bei 37⁰ hält. Die Technik ist folgende:

Aus den entbluteten Tieren wird steril Magen und Darm entfernt. Wattebäusche mit Toluol werden eingelegt, ebenso an die Halswunde. Es genügt diese Maßnahme, daß während der ersten 24 Stunden Fäulnisprozesse ferngehalten werden. Am nächsten Tage wird, wie oben beschrieben, das Extrakt hergestellt.

An geeigneten Stämmen und mit der beschriebenen Technik kann man, worauf in Nummer 2 der Münch. med. Wochenschr. 1921 bereits hingewiesen worden ist, zeigen, daß wachstumfördernde, mit Alkohol extrahierbare wasserlösliche Stoffe auch durch infektiöse Prozesse im Tierkörper eine Vermehrung erfahren können, eine Tatsache, die mir für die Beurteilung

des Wesens der Infektion und ihres Fortschreitens, sowie des Wesens der Mischinfektion sehr wichtig zu sein scheint:

12 Mäuse wurden mit einer großen Öse eines Friedländerstammes subkutan geimpft, Nach 2—3 Tagen machten die Tiere einen schwer kranken Eindruck. Ein oder zwei starben, die übrigen wurden dann sofort getötet, das Fell wurde abgezogen, der Kopf, Magen und Darm entfernt, der übrige Körper zerkleinert, gewogen und mit der 3fachen Menge Alkohol 20 Minuten lang gekocht, der Alkohol verjagt, das Extrakt nochmals mit Alkohol aufgenommen, kurz gekocht, filtriert und der Alkohol wiederum im Luftstrom entfernt. Sodann wurde mit destilliertem Wasser sorgfältig verrieben, filtriert, mit $\frac{1}{10}$ Lauge neutralisiert (Lackmus), zur Trockne gebracht und im Exsikkator aufgehoben. Von diesem Extrakt wurden bestimmte Mengen abgewogen und die gewünschten Verdünnungen angelegt.

Die gleiche Anzahl sicher nicht gebrauchter Mäuse der eigenen Zucht wurden in gleicher Weise verarbeitet.

Folgende Tabelle gibt ein quantitatives Versuchsbeispiel. Nur größere Versuchsreihen berechtigen zu Schlüssen. Hin und wieder ist ein Fehlversuch zu verzeichnen.

Wachstumszahlen mit wässrigen Auszügen von Alkoholextrakten aus Mäusen. Nach gleichmäßiger Beimpfung der Extraktlösungen 19stündige Bebrütung bei 37° vor dem Zählplattengeißen.

Streptococcus haemolyt.		
Grad der Verdünnung des Extraktes in 5 ccm Normosal mit 1% Glycerin und 1% Natr. asparag.	Zahl der Kolonien	Bemerkungen
0,2‰	74 550	Die Mäuse wurden schwer erkrankt getötet, nachdem sie 68 Stunden vorher mit B. Friedländer geimpft waren.
0,2‰	1 000	Die Mäuse wurden gesund getötet und sofort verarbeitet.
Kontrolle ohne Extrakt, bebrütet	2 200	
Kontrolle ohne Extrakt, unbebrütet	2 400	

Mit geeigneten Streptokokkenstämmen lassen sich ferner interessante quantitative Beziehungen bei Verwendung der verschiedenen Mengen von Extraktstoffen feststellen. Ich gebe hier eine Tabelle und die aus diesen und ähnlichen Versuchen gezogenen Schlußfolgerungen aus meinem am 19. 5. 1921 auf der Tagung der D. D. G. in Hamburg gehaltenen Vortrage wieder:

Wachstumszahlen mit wäßrigen Auszügen von Alkoholextrakten aus Meer-schweinchenorganen nach 15stündigem Verweilen bei 37. S. Tabelle S. 312.

Aus diesen Versuchen ist zu entnehmen:

In großen Verdünnungen von aus Organen gewonnenen Extrakten richtet sich die Kokkenzahl nach der Menge der zugesetzten Wuchsstoffe¹⁾. In den Kontrollen mit genügend Stickstoff- und Kohlehydratgehalt findet kein nennenswertes Wachstum statt.

¹⁾ Der Ausdruck „Wuchsstoffe“ ist absichtlich im weitesten Sinne gebraucht, es ist die Gesamtheit der das Wachstum auf verschiedenste Weise fördernden Stoffe, wie wir sie aus dem Körper gewannen und durch Eingriffe, die physikalischen und pathologischen Vorgängen nahe stehen, anreicherten.

I. Streptococcus haemol.		II. Streptokokkus, Laboratoriumsstamm.	
Grad der Verdünnung des Extraktes in 5 ccm	Zahl der Kolonien	Grad der Verdünnung des Extraktes in 5 ccm	Zahl der Kolonien
Normalsal mit 1% Glycerin und 1% Natr. asparag.		Normalsal mit 1% Glycerin und 1% Natr. asparag.	
10,00%	—	10,00%	—
7,00%	5 041 028	7,00%	10 000
5,00%	10 484 392	5,00%	12 732 738
1,00%	6 934 372	1,00%	5 869 366
0,10%	3 703 854	0,10%	172 000
0,01%	278 000	0,01%	68 000
Kontrollflüssigkeit mit 1% Glycerin u. 1% Natr. asparag. ohne Extrakt, bebrütet	12 800	Kontrollflüssigkeit mit 1% Glycerin u. 1% Natr. asparag. ohne Extrakt, bebrütet	14 400
Kontrollflüssigkeit mit 1% Glycerin u. 1% Natr. asparag. ohne Extrakt, unbebrütet	7 800	Kontrollflüssigkeit mit 1% Glycerin u. 1% Natr. asparag. ohne Extrakt, unbebrütet	12 000

Die Zusatzmenge des Extraktes erreicht bei 1—5% ein Optimum, bei 7% ist schon deutliche Hemmung, bei 10% starke Hemmung des Wachstums festzustellen¹⁾.

Die Erscheinungen auf eine einzige Ursache zurückzuführen, wäre meines Erachtens verfehlt.

In den schwächeren Extraktverdünnungen sind augenscheinlich die rein chemischen Vorgänge ausschlaggebend, die Beförderung des fermentativen Auf- und Abbaues durch besonders geeignete, im Körper vorhandene Gruppen, auf welche die dem Körper angepaßten Streptokokken eingestellt sind.

Diese Ursachen können allein den ganzen Erscheinungskomplex nicht erklären. Die Wirkung eines zweiten, offenbar physikalisch wirkenden Momentes tritt, wenigstens bei den höheren Konzentrationen, in den Vordergrund, denn es wäre sonst nicht einzusehen, warum eine Wachstumshinderung der Streptokokken trotz reichlich vorhandener adäquater, aus dem Körper extrahierter Nährstoffe eintritt.

Fingerzeige geben uns vielleicht die Fällungserscheinungen, welche in den klar filtrierten Extrakt Röhrchen bei Streptokokkenwachstum eintreten.

Unsere Zählungen zeigen nun zwar, daß diese in den Lösungen der Extrakte zu beobachtenden Fällungen noch nicht gleichbedeutend sind mit Wachstumsinderungen. Der Absturz der Kokkenzahl bei den höheren Extraktkonzentrationen tritt jedoch ziemlich rasch ein. Hierzu sind offenbar Fällungsvorgänge im Innern der Streptokokken nötig, die zu einer Verminderung der Dispersität und damit zur Einschränkung des Stoffwechsels und Wachstums führen müssen. In größeren Verdünnungen dürften diese konzentriert fällend wirkenden Stoffe im Gegenteil die Dispersität und damit den Stoffwechsel erhöhen.

Praktisch scheinen mir für die unspezifische Therapie zunächst folgende Gesichtspunkte in Frage zu kommen: Viele Symptome, die bei unspezifischer Therapie, insbesondere bei der Proteinkörpertherapie, ausgelöst werden, waren durch Aktivierung der Abwehrvorgänge, Erhöhung der Antikörperbildung, verstärkte Leukozytentätigkeit oder Aktivierung des bindegewebigen Abwehr-

¹⁾ Die Prozentzahlen schwanken nach den jeweils verwendeten Streptokokkenstämmen.

apparates usf. erklärlich, nicht der plötzliche Umschlag, der oft nach parenteraler Proteinkörperinjektion oder auch während des natürlichen Verlaufes einer Infektion als Krise in Erscheinung tritt. Hierfür dürfte meines Erachtens als Erklärung eine physikalische Ursache heranzuziehen sein: Zustandsänderungen der Körpersäfte, welche rein physikalisch in wirksamer Weise die Vermehrungsmöglichkeit der Septikämieerreger herabsetzen. Mir scheint diese Form der Immunität, die physikalische, die wirksamste der bisher bekannten zu sein. Für den Therapeuten, der unspezifische Therapie treibt, ist sie erstrebenswert, bietet aber naturgemäß dadurch Gefahren, daß die Zustandsänderungen, welche das Wachstum mancher Infektionserreger hindernd beeinflussen, auch für die Tätigkeit lebenswichtiger Zentren nicht indifferent sind.

Die Befunde von Dresel mit Alkoholextrakten aus Frischblut sind oben bereits im Anschluß an die pharmakologischen Versuche Freunds beschrieben.

Physikalisch-chemische Gesichtspunkte.

Im vorhergehenden ist mehrfach betont, daß den höhermolekularen, schwer dialysablen Eiweißspaltprodukten eine Sonderstellung zugewiesen werden muß.

Auf S. 301 sind Kurven nach Injektion kolloidaler Metalle wiedergegeben, welche die gleiche leistungssteigernde Wirkung wie nach einmaliger Injektion wirksamer höhermolekularer Eiweißspaltprodukte erkennen lassen. Die gleiche Wirkung nach wiederholter Injektion kleiner Mengen von Kristalloiden in kurzen Zwischenräumen habe ich schon im Jahre 1906 auf die sekundäre Entstehung von leistungssteigernden Spaltprodukten im Körper, die auch nach Zuführung physikalischer Energiearten angenommen werden muß, zurückgeführt.

So wurde von jeher die Ansicht vertreten, daß chemische und physikalische Vorgänge zusammenwirken, und daß uns erst bei Berücksichtigung beider das volle Verständnis erschlossen wird. Physikalische Zustandsänderungen des körpereigenen Eiweißes müssen zu bedeutenden Reaktionen führen. So konnte ich mit dem Diffusiometer, wie später Ascoli, Traube u. a. mit dem Stalagmometer, bei Antigenantikörperwirkung bestimmte physikalische Veränderungen, Oberflächenprozesse demonstrieren, die im Organismus an den Zellen unter Umständen zu Störungen führen müssen. Ferner müssen, worauf ich schon seit langem hinwies, bei der Aufspaltung der Kolloide, Produkte entstehen, welche Volumenenergie besitzen, was in der Nähe lebenswichtiger Zentren zu osmotischen Störungen und damit zu akuten Krankheitserscheinungen führen muß.

Nur auf experimenteller Basis aufgebaute Schlußfolgerungen dienen auf diesem Gebiete dem Fortschritte. H. Sachs stellte interessante Studien über die Stabilität der Körpersäfte an. Auf Grund seiner Erfahrungen hält er die „Aktivierung im Sinne Weichardts als eine Folge primärer physikalischer Zustandsänderungen“. Hierfür spricht die Ähnlichkeit der Wirkung von Eiweißkörperinjektionen und derjenigen von kolloidalen Metallen. Sachs sieht das gemeinsame Moment darin, daß primär eine physikalische Änderung der Säftestruktur durch die verschiedenartigsten Mittel bewirkt wird.

Die günstige Wirkung der Proteinkörpertherapie ist nach H. Sachs so zu erklären, daß der Organismus bereits durch die physikalische Strukturstörung, die für ihn ein Defekt bedeutet, zu einer Ersatzleistung angeregt wird, um den ursprünglich normalen Zustand wieder herzustellen. Für den Erfolg oder Mißerfolg ist bis zu einem gewissen Grade die Kolloidstabilität der Körpersäfte

von Bedeutung. Daß physikalische Prozesse neben chemischen bei den Vorgängen unspezifischer Leistungssteigerung mit in Frage kommen müssen, ist oben bereits mehrfach betont. Es fragt sich nur, was bei unseren Vorgängen das Primäre und was das Sekundäre ist. H. Sachs nimmt an, daß primäre physikalische Zustandsänderungen sekundär zu fermentativen autolytischen Prozessen führen.

Abderhalden hat neuerdings den Begriff „zustandsfremd“ geschaffen und weist darauf hin, daß manche Störungen bestimmter Funktionen auf eine Abänderung der Zustandsformen zurückzuführen sind. Die art-, blut- und zellfremden Stoffe brauchen nicht nur wegen ihrer fremdartig wirkenden Konstitution Störungen zu verursachen, vielmehr können sie durch Beeinflussung des Zustandes blut- und zelleigener Stoffe Fremdartiges erzeugen. So kann der Dispersitätsgrad bestimmter in kolloidalem Zustand befindlicher Stoffe sich ändern, es kann zu einer Adsorptionsverdrängung kommen, oder es können auf anderem Wege Oberflächenwirkungen zustande kommen, die für den normalen Ablauf bestimmter Funktionen störend sind.

Luthlen nennt die unspezifische Therapie seit einiger Zeit Kolloidtherapie, „weil der Körper kolloidale Komplexe enthält, die beeinflusst werden“. Diese Fassung wurde erst gegeben, nachdem durch unsere Untersuchungen festgestellt war, daß man auch mit kristalloiden Mitteln, vor allem im Pausenversuch, gleiche Wirkungen hervorbringen kann, wie mit kolloiden. Ursprünglich bedeutete Kolloidtherapie Therapie mit kolloidalen Mitteln. Daß die Körpersäfte kolloidaler Natur sind, hat nie jemand bezweifelt, so daß mit dem Namen Kolloidtherapie in der jetzigen Fassung nichts gewonnen ist. Das gleiche gilt von dem Ausdruck „colloïdoclasothérapie“ Widals.

Die Vorstellung, daß sekundär im Körper wirksame Spaltprodukte durch die verschiedensten Mittel entstehen, vertritt auch v. Szily. Ihm, wie Luthlen und Widal ist offensichtlich die frühere Literatur auf diesem Gebiete nicht bekannt.

Die experimentelle Forschung nach physikalischer Seite läßt noch mannigfache Fortschritte in der Erkenntnis der Wirkung der Proteinkörpertherapie und der unspezifischen Therapie überhaupt erhoffen. Vorläufig stehen wir auf diesem Gebiete noch in den Anfängen, vor allem gilt es gute quantitative Methoden auszubilden. Versuche nach dieser Richtung sind auf Seite 307 wiedergegeben.

Die Frage der Überempfindlichkeit bei Proteinkörpertherapie.

In meinen Ermüdungsstoffen¹⁾ habe ich die Beziehung der Eiweißüberempfindlichkeit zur parenteralen Einverleibung von Eiweiß und Eiweißspaltprodukten dem damaligen Stande der Forschung entsprechend erörtert. Unterdessen ist die Überempfindlichkeitsforschung vor allem dadurch, daß die physikalische Seite bearbeitet wurde, erheblich gefördert worden.

Wichtig erscheint, wie in Nr. 31 der Berl. klin. Wochenschr. 1921 ausgeführt ist, die Trennung zwischen echten anaphylaktischen und anaphylaktoiden Prozessen. Die echte Anaphylaxie ist eine spezifische Antigenantikörper-

¹⁾ Ferdinand Enke, Stuttgart 1910/1912. Kolle-Wassermann Handb. II. Aufl.

reaktion, welche an bestimmten Zellbezirken die Bedingungen für den anaphylaktischen Symptomenkomplex schafft. Es gilt auch hier ein alter Erfahrungssatz der Immunitätsforschung, daß die Spezifität am ausgesprochensten zu sein pflegt, wenn mit möglichst kleinen Mengen bestimmte Wirkungen erzielt werden, weil dann unspezifische Reaktionen am besten auszuschließen sind.

Von diesen Gesichtspunkten aus läßt sich über die mit Präparaten zur Proteinkörpertherapie bisher angestellten Versuche folgendes aussagen:

Übereinstimmend ist festgestellt, daß genuine Eiweiße, wie sie in der Milch vorkommen, besonders geeignet sind, spezifische Überempfindlichkeit zu erzeugen. Es gelingt nachzuweisen, daß vorbehandelte Meerschweinchen hochgradig überempfindlich werden und bei intravenöser Reinjektion an verhältnismäßig geringen Dosen zugrunde gehen, die nicht vorbehandelte Tiere vollkommen unversehrt lassen.

Anders bei Verwendung von Albumosepräparaten. Hier lauten die Angaben verschieden. Während die einen Autoren bei einmaliger Verwendung sensibilisierender Dosen und verhältnismäßig geringer Reinjektionen keine anaphylaktischen Erscheinungen auftreten sahen, geben andere positive Befunde an, vor allem, wenn sie die Fragestellung bearbeiteten, ob es überhaupt möglich sei, mit diesen oder jenen Fabrikpräparaten beim Meerschweinchen Anaphylaxiesymptome zu erzielen. Vergleiche zwischen den Resultaten werden sich in Zukunft nur ziehen lassen, wenn gleichzeitig der genaue Herstellungsweg¹⁾ der betreffenden Albumosen und ein kontrollierbares Kriterium für die angewendeten Mengen, so z. B. zum mindesten der N-Gehalt, angegeben wird.

Neumeister stellte schon vor langem durch Erhitzen im Autoklaven Atmidalbumose her und fand, daß diese verhältnismäßig widerstandsfähig gegen verdauende Fermente ist.

Ähnliche Bedingungen werden in geringerem oder höherem Grade geschaffen, wenn die Injektionspräparate, damit die wichtigste Forderung, die Keimfreiheit, erfüllt ist, länger und höher erhitzt werden. Es sollte also seitens der Fabrikationsstätte außer dem N-Gehalt die Angabe beigefügt sein, wie hohen Temperaturen und welchen chemischen Veränderungen das Injektionspräparat ausgesetzt worden ist. Auch das Herstellungsdatum jedes Präparates wäre erwünscht; denn bekanntlich erleiden auch sterilisierte Präparate allmählich weitere Veränderungen im Sinne der Denaturierung genuiner Eiweiße. So wird z. B. bei der Veränderung des physiologischen Salzgemisches der Milch durch Hitze, Verdünnen usw. außer der rein physikalischen Einwirkung eine chemische Zeitreaktion in dem verwendeten System mit in Betracht kommen²⁾.

Wenn die unspezifische Therapie nach der praktischen sowie nach der theoretischen Seite hin zu einem gewissen Abschluß gekommen sein wird, werden die Fabrikpräparate wohl von zentraler Stelle nach bestimmten Gesichtspunkten kontrolliert werden müssen.

¹⁾ Diese Forderung wird z. B. bei den bekannten Versuchen Obermeiers, Picks, Landsteiners u. a. durch bestimmte Behandlung von Eiweißen eine konstitutive Spezifität zu erzielen, erfüllt.

²⁾ Selbst wenn es gelingt, die Milch gänzlich unverändert in den Ampullen zu verschließen, so ist immer noch mit einer Nachwirkung fermentativer Prozesse zu rechnen, so daß der Sensibilisierungseffekt auch da von Zeit zu Zeit nachkontrolliert werden müßte.

Außer Sterilität und N-Gehalt wäre der Sensibilisierungseffekt festzustellen. Darunter sind die kleinsten Mengen, welche im Vergleich zu unverändertem Eiweiß derselben Art beim Meerschweinchen Überempfindlichkeit hervorrufen, zu verstehen ¹⁾. Der Kliniker muß wissen, ob er mit einer rein chemisch-physikalischen Wirkung zu rechnen hat, mit der er „anaphylaktoide“ Zustände hervorruft, oder ob ihm ein Präparat zur Verfügung steht, bei dem nach wiederholten Injektionen eine Steigerung der Wirkung infolge spezifischer Überempfindlichkeitsvorgänge gegen das injizierte Eiweiß zu erwarten ist.

Nach dieser Richtung sind bei dem von Aman hergestellten Präparate „Albusol“ die Angaben befriedigend ²⁾; hier sollen spezifische Überempfindlichkeitsvorgänge nicht statthaben, dagegen eine rein physikalisch-chemische Wirkung vorliegen. Dabei muß allerdings betont werden, daß man zur Zeit noch nicht sagen kann, ob für den praktischen Gebrauch ein Präparat vorzuziehen ist, das seiner anaphylaktogenen Wirkung mehr oder weniger beraubt ist, oder ein Präparat, bei dem diese möglichst weitgehend erhalten blieb. Die Praxis muß darüber entscheiden.

Gewiß ist es nützlich, auf Grund von Versuchen am Meerschweinchen auf die Anaphylaxiegefahr hinzuweisen, besonders zur Vorsicht bei intravenösen Injektionen zu mahnen und dem Praktiker strenge Indikationen anzuempfehlen, wie das Gildemeister und Seiffert nach exakten und interessanten experimentellen Untersuchungen tun. Aber um einen gewissen an sich schädigenden Eingriff in den Organismus werden wir wohl bei unspezifischer Therapie nicht herumkommen ³⁾, liegt doch das Wesen dieser Therapie gerade darin, daß im Organismus diese Schädigung mit den verschiedensten Mitteln ausgeglichen und dabei das für die Therapie eines bestimmten Prozesses notwendige Plus von Abwehreinrichtungen mobilisiert wird.

Gefahrenmomente, wie sie durch anaphylaktoide und nach mehrfachen Injektionen von Proteinkörpern durch anaphylaktische Prozesse bedingt sind, wird man bei wirksamer unspezifischer Proteinkörpertherapie also wohl niemals ganz ausschalten können. Lindig gibt Maßnahmen an, schwere Allgemeinerscheinungen selbst bei intravenöser Therapie zu vermeiden: Beginn mit niederen Anfangsdosen, bei weiteren Injektionen ist der Ausfall der letzten Reaktion für die Steigerung der Dosis maßgebend. Besondere Sicherheit bietet die fraktionierte Injektion (Besredka, Neufeld): Eine geringe Menge, etwa $\frac{1}{3}$ der Dosis, injizieren, nach 2—3 Stunden die Hauptmenge. Der Klinik muß es vorbehalten bleiben, hier weitere Kriterien und Maßnahmen am Menschen einzuführen.

¹⁾ Als vorläufige weitere Kriterien sind noch anzugeben:

Leistungssteigernde Wirkung bei nicht behandelten Tieren einerseits und bei spezifisch vorbehandelten andererseits

- a) auf die blutbildenden Organe,
- b) auf die Drüsensekretion,
- c) auf die Antikörperbildung,
- d) auf gut definierbare fermentative Prozesse,
- e) auf die Erhöhung muskulärer Leistung bei streng dosierter elektrischer Reizung,
- f) auf die Erhöhung von Gesamtleistungen des Menschen bei Anwendung von durch Suggestion nicht beeinflussten Maßmethoden.

²⁾ Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 743.

³⁾ Es versteht sich von selbst, daß bedrohliche, schockartige Zustände unter allen Umständen vermieden werden müssen.

Für den Praktiker kommt wohl zunächst die intravenöse Proteinkörpertherapie weniger in Betracht. Beachtet er die für intravenöse Therapie seitens der Klinik gegebenen Kautelen, so kann er bei subkutaner und intramuskulärer Applikation schwere Allgemeinerscheinungen vermeiden.

Im allgemeinen möchte ich aus Anfragen, die wiederholt von Kollegen aus den unserer Anstalt unterstellten Kreisen an mich gerichtet wurden, schließen, daß die ausgedehnten theoretischen Untersuchungen über Meerschweinchenanaphylaxie in den Jahren vor dem Kriege geradezu eine gewisse Verängstigung mancher Praktiker als unerwünschte Folge gehabt haben. Manche Ärzte, die sich von den prompten akuten Todesfällen sensibilisierter Meerschweinchen in der Literatur unterrichtet hatten, scheuten sich sogar, Diphtherieheilserum in der Praxis anzuwenden.

Ich mußte wiederholt darauf hinweisen, daß die Verhältnisse beim Menschen wesentlich anders liegen, wie bei dem für theoretische Überempfindlichkeitsstudien besonders geeigneten Meerschweinchen, daß bei dem sensibilisierten Tiere verhältnismäßig große Dosen direkt in die Vene injiziert werden. Ein 70 kg schwerer Mensch müßte etwa 450 ccm Serum auf einmal intravenös eingespritzt erhalten, wenn ein 300 g schweres Meerschweinchen 2 ccm erhält¹⁾.

Immerhin, ein richtiges Urteil über die Gefahrengröße bei unspezifischer Therapie kann meines Erachtens nur ein Kliniker abgeben, der jahrelang diese Therapie nach bestimmten Prinzipien verfolgt. Dabei muß er genau über die Herstellungsart der von ihm verwendeten Injektionspräparate in allen Phasen unterrichtet sein, wie ich das oben ausgeführt habe.

R. Schmidt benutzte als Injektionspräparat Milch, die nur 10 Minuten lang auf dem Wasserbade erhitzt war, also zweifellos noch hohe anaphylaktogene Wirkung besaß, zu intraglutäalen Injektionen unter den zur Vermeidung intravenöser Injektionen bekannten Kautelen. Er sah niemals unangenehme oder gar bedrohliche Zufälle. Auf die Erfahrungen von Lindig mit Kaseosan ist oben bereits hingewiesen. Wird ein einzelner „Fall von Überempfindlichkeit“ beschrieben, wie es in der letzten Zeit von verschiedenen Seiten geschehen ist, so sollte der betreffende Autor die zur objektiven Beurteilung notwendigen Unterlagen sorgfältig sammeln. Reste des verwendeten Fabrikpräparates, vor allem die noch nicht geöffneten Ampullen der gleichen Sendung, sollten einem Untersucher, der auf diesem Gebiete längere Erfahrung besitzt, zugesandt werden²⁾. Die möglichst restlose Aufklärung ist für die Entwicklung der Proteinkörpertherapie und der unspezifischen Therapie überhaupt dringend erwünscht.

Nomenklatur.

Die ausgesprochene Einstellung der allerverschiedensten Beeinflussungsmöglichkeiten auf die Leistungssteigerung, und zwar nicht nur die eines Organes oder Organsystemes, hat, weil sie eben wesentlich und vor allem auch praktisch ist, in kurzer Zeit weitgehende Zustimmung gefunden und die verschiedensten unspezifischen therapeutischen Bestrebungen einerseits, sowie die verschiedensten Reaktionen andererseits, sit venia verbo, unter einen Hut

¹⁾ Pfaundler weist neuerdings ebenfalls darauf hin, daß vielfach eine theoretisch falsch begründete Scheu vor Diphtherieheilseruminjektionen in der Praxis besteht.

²⁾ Ich bin gern bereit, in meinem Laboratorium derartige Untersuchungen auszuführen.

gebracht. Das Wesentliche ist früher für das ganze, äußerlich so verschiedene, aber innerlich doch zusammenhängende Gebiet unspezifischer Therapie nicht mit genügender Schärfe und nicht im genügenden Umfange betont worden.

Ursprünglich sprach ich von „Aktivierung von Zellfunktionen“¹⁾, in manchen Arbeiten nur von „Aktivierung“. Es ist zweifellos besser, bei unspezifischer Therapie lediglich von „Aktivierung“ zu sprechen und nur, wenn es darauf ankommt, das jeweilige Objekt eigens zuzusetzen, also z. B. von Zellaktivierung usw. Das Suchen nach treffenden Stichworten ist zweifellos berechtigt. Diese nimmt man am besten aus dem Lateinischen oder Griechischen. Wilhelm Roux sagt: „Ich bin dafür, daß man den internationalen wissenschaftlichen Verkehr auch fernerhin durch internationale termini technici erleichtert.

Bier, der beim Wort „Reiz“ bleiben möchte, hebt selbst das physiologische Gesetz hervor, nach dem Reize von bestimmter Größe auch lähmen können. Man müßte also stets zu Reiz einen erklärenden Satz setzen, oder ein umständliches Wort wählen, um auszudrücken, worauf es ankommt.

Im Grunde genommen ist die Bezeichnung von nicht so ausschlaggebender Bedeutung. Der erfreuliche Erfolg der sich mehrenden praktischen Erfahrung ist, daß wir die Leistungssteigerung durch unspezifische Therapie mehr und mehr beherrschen lernen, wie ich das in Nr. 22 der Münch. med. Wochenschr. 1918 gehofft habe.

Bier fürchtet, daß der Begriff der Heilentzündung und des Heilfiebers durch die neueren Erklärungsversuche wieder in Vergessenheit gerate.

Gegen die Bezeichnung Heilentzündung wird von Dietrich geltend gemacht, daß ein mystischer Zweckbegriff eingeführt würde. Es wird nach diesem Autor ein Erfolg in den Begriff hineingebracht, der in einem wunderlichen Lichte erscheint, wenn die entzündlichen Erscheinungen selbst den Untergang bringen, z. B. bei Pneumonie.

Marchand sieht in einer zu weiten Ausdehnung des Entzündungsbegriffes auf die allgemeinen Abwehrreaktionen des Organismus eine Verwechslung des lokalen reaktiven Vorgangs mit einer Krankheit (Infektion), an der der ganze Organismus mehr oder weniger teilnimmt.

Einigkeit über den Entzündungsbegriff besteht also keineswegs, jedenfalls wird uns ein Symptom oder auch ein bestimmter Symptomenkomplex niemals zur Grundlage einheitlicher Beurteilung eines derartig innerlich zusammenhängenden, äußerlich so verschiedenartig erscheinenden Gebietes dienen können, wie es die unspezifische Behandlung mit leistungssteigernden Mitteln ist. Selbst ein so wichtiger Symptomenkomplex wie der der Entzündung und des Fiebers ist hierzu nicht imstande. Eine einheitliche Beurteilung wird nur erreicht, wenn wir ein allgemeines Prinzip in den Vordergrund der Betrachtung stellen, das alle in Frage kommenden Symptome einheitlich zusammenfaßt. Als solches hat sich eben die Betrachtung unter dem Gesichtswinkel der Leistungssteigerung außerordentlich bewährt und es wäre sehr schade, wenn dieser Standpunkt aufgegeben würde. Wir kämen dann wieder in die Zeit, wo immer wieder versucht wurde, die Wirkung der Proteinkörpertherapie von **einzelnen Erscheinungen** aus zu

¹⁾ Ermüdungsstoffe. I. Aufl. 1910.

erklären und von diesen abhängig zu machen (s. Kaznelson, Ergebnisse der Hygiene usw. Bd. IV, 1920, S. 261).

Die Erkenntnis dieses Wesentlichen ist das Neue an der jetzigen Proteinkörpertherapie und dieser Standpunkt muß klar und scharf festgehalten werden, allen Auffassungen gegenüber, die geeignet sind, ihn zu verwischen.

Wir können mit Claus die allerneuesten Bestrebungen der Namengebung auf diesem Gebiete so charakterisieren, daß die Autoren

1. das wirksame Agens (Reizkörpertherapie Goldscheider, Proteinkörpertherapie Schmidt).
 2. den angenommenen Wirkungsmechanismus (colloidoclasothérapie Widal; Kolloid-Osmose-Therapie Luithlen u. a.);
 3. die Dosierung (Biodosis Lindig; Reizschwellentherapie Zimmer)
- in den Vordergrund gerückt sehen wollen, d. h. entweder mehr die theoretische Betrachtungsweise oder die praktische Nützlichkeitsmethode im Auge halten. Weitere Namengebungen sind zu erwarten.

Einige Resultate neuerer Forschung des Kohlehydratabbaues und der Synthese.

Aus dem Entwickelten geht hervor, mit welchen Schwierigkeiten die Forschung auf diesem Gebiete zu rechnen hat. Die Unmöglichkeit chemischer Definierung der in Frage kommenden wirksamen Spaltprodukte, ihre teilweise große Labilität und schwierige Dosierbarkeit, die verschiedene Reaktionsfähigkeit der Individuen, ja sogar isolierter Organe, lassen nur langsame Fortschritte zu. Immerhin sind durch experimentell therapeutische Bestrebungen in den letzten Jahren mannigfaltige Anhaltspunkte gewonnen worden, die experimentell durchaus wohl begründet sind und berücksichtigt werden müssen. Es geht nicht an, immer wieder in Darstellungen und Übersichten den Stand dieser Forschung, wie er sich ganz im Anfange, ungefähr vor 15 Jahren, darstellte, zu beschreiben.

— Ebenso sollte nunmehr das „immer wieder Neuentdecken“ längst beschriebener Tatsachen aufhören. Die Beschäftigung mit dem bereits Vorliegenden ist eben für jeden, der auf diesem Gebiete publizieren will, unbedingtes Erfordernis.

Nach chemischer Hinsicht bei weitem befriedigender sind unsere Kenntnisse der intermediären Produkte des Kohlehydratstoffwechsels. Die Fortschritte auf diesem Gebiete knüpfen sich in letzter Zeit an die Namen Verzar, Fletcher, Hill, Weizsäcker, Embden, v. Fürth u. a.

Schon nach den Arbeiten der Voitschen Schule mußten die alten Liebig'schen Vorstellungen, daß Muskelkraft lediglich durch Umsetzung der Eiweiße gewonnen werde, fallen gelassen werden. Nach unseren heutigen Anschauungen kommen die Kohlehydrate vor allem als Energiespender in Betracht. Wesentlich ist die aus neueren thermodynamischen und chemischen Versuchen gewonnene Erkenntnis, daß in der Erholungszeit verloren gegangene Kontraktionssubstanz regeneriert wird. Hill verfolgte die vermehrte Wärmebildung im Muskel, sowohl im Augenblick der Kontraktion, als auch im Anschluß an die abgelaufene Kontraktion. Bei Sauerstoffmangel verschwindet diese zweite Art von Wärmebildung. Die erste Wärmebildung ist nach Hill auf die zur Kontraktion führende

chemische Reaktion zurückzuführen, und kein oxydativer Vorgang im Gegensatz zu der zweiten Art von Wärmebildung. Diese ist an den Ablauf von Oxydationsprozessen geknüpft. Die bei der Tätigkeit entstehende Milchsäure wird sowohl durch Oxydation, wie durch Regeneration zur Vorstufe, zum Verschwinden gebracht. Es ist das Verdienst Embden, diese Vorstufe, das Laktazidogen, eine Fruktosediphosphorsäure, erkannt zu haben. Die Spaltung von Laktazidogen in Milchsäure und Phosphorsäure ist ein exothermer Prozeß, vielleicht die Reaktion, welche nach Hill bei der Kontraktion freiwerdende Wärme liefert und als unmittelbare Quelle der kinetischen Energie anzusehen ist.

Unter Hinweis auf die Originalarbeiten und vor allen Dingen auf die Zusammenfassung von O. v. Fürth¹⁾ in den „Ergebnissen der Physiologie“ über den Stand der zur Zeit geltenden Theorien der Muskelkontraktion sei hier nur erwähnt, daß Wacker in den Alkalialbuminaten des Muskels ein Hilfsmittel desselben sieht, ihn vor Übersäuerung zu schützen. Schon früher hatte Pugliese festgestellt, daß der Muskel fortwährend Globuline ins Blut abgibt, ein Vorgang, welcher während der Muskularbeit zunimmt. Auch wenn man sich der Wackerschen Anschauung in bezug auf den Kontraktionsvorgang nicht anschließt und in der Säurequellungstheorie die Lösung des Kontraktionsproblems sieht, so ist es doch zweifellos, daß der jetzt in so erfreulicher Weise erforschte Kreislauf der Kohlehydrate bei der Ermüdung nicht isoliert abläuft, und daß auch die Eiweiße bei den häufigen Zustandsänderungen nicht vollkommen intakt bleiben.

Auf Seite 309 ist gezeigt worden, daß Behandlung von Eiweiß mit verdünnter Milchsäure zu einer Vermehrung alkohol- und wasserlöslicher Extraktivstoffe führt, die deshalb sehr interessant sind, weil sie, wie quantitativ bewiesen werden kann, das Wachstum bestimmter, dem Organismus angepaßter Infektionserreger fördern²⁾. Die Beobachtung, daß stark übermüdete Tiere gewissen Infektionen besonders leicht erliegen, kann mit diesen Befunden zusammengestellt werden.

Ausblicke.

Wie gezeigt werden konnte, wirken gerade höhermolekulare Eiweißspaltprodukte in vorzüglicher Weise leistungssteigernd. Nimmt man an, daß die Grenzschichten der Zellen bei älteren Individuen an Diffusionsvermögen einbüßen, so wäre eine Wachstumssteigerung und eine Disposition zu Karzinom durch Anhäufung aktivierender Spaltprodukte denkbar. Diese theoretische Vorstellung ist nach mehrfacher Hinsicht experimenteller Prüfung zugänglich, und Versuche sind in die Wege geleitet.

Interessant sind die Versuche von Opitz, Bier, Theilhaber u. a. durch Proteinkörpertherapie, oder auch durch physikalische Energiearten, eine Leistungssteigerung karzinomfeindlicher Gewebselemente zu erzeugen.

Es wird noch vieler experimenteller und klinischer Arbeit bedürfen, ehe es gelungen sein wird, hier dem Praktiker sichere Unterlagen zu geben. Vielleicht

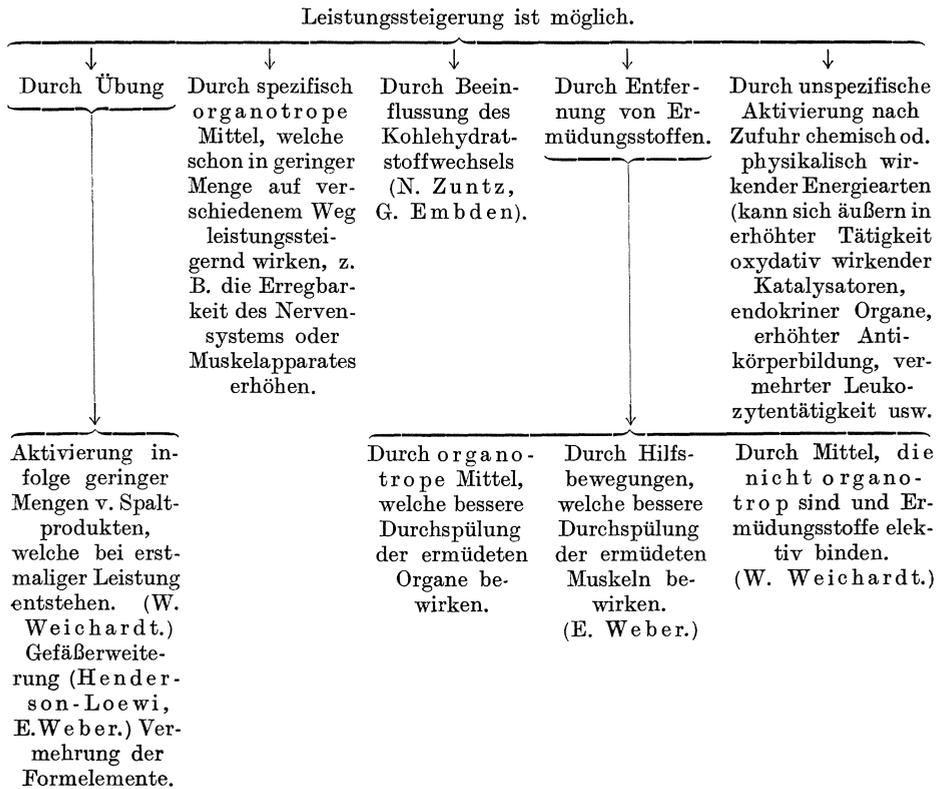
¹⁾ In dieser sonst vorzüglichen Zusammenfassung ist der Stand der Eiweißfragen, wie er durch die experimentell-therapeutische Erforschung in den letzten 15 Jahren gefördert worden ist, leider nicht berücksichtigt.

²⁾ Den gleichen Effekt hat sterile Aufbewahrung der Muskeln bei 37° und wie auf S. 311 gezeigt wird, der Ablauf gewisser Infektionen am lebenden Tier.

ist dieser Weg nur gangbar und führt zu sicheren Resultaten, wenn uns die elektive Wirkung der einzelnen Spaltprodukte und der einzelnen im Körper freiwerdenden Gruppen bekannt sein wird. Zur Zeit ist ja die chemische und physikalische Charakterisierung der einzelnen in Frage kommenden labilen, vor allem höhermolekularen Eiweißabkömmlinge unmöglich. Immerhin kann man, wie obige Ansätze zeigen, doch schon mancherlei Definierungen, die ein gewisses, vorwiegend praktisches Interesse beanspruchen, einführen.

Ich versuchte in früheren Jahren, wie auf Seite 301 bereits beschrieben, durch Absättigungs- und Beeinflussungsversuche dem Problem näher zu kommen. Dieser Methode bedient sich bekanntlich die Immunitätsforschung, die ja zur Zeit hauptsächlich mit chemisch und physikalisch schlecht definierbaren Substanzen rechnen muß. Als Maßstab diente die Temperaturherabsetzung durch größere Dosen mittels der Elektrolyse frisch gewonnener Eiweißspaltprodukte an gleichmäßig gehaltenen Mäusen (s. S. 282). Es schien uns, als wenn Verbindungen, welche die Konfiguration C-NH-C zeigen, die Eigenschaft besitzen, die temperaturerniedrigende Wirkung dieser Eiweißspaltprodukte aufzuheben. Diese ganze Versuchstechnik ist zweifellos subtil. Nur große Versuchsreihen an einheitlichem Tiermaterial berechtigen zu Schlüssen; im übrigen verweise ich auf die Originalarbeiten.

In diesem Falle liegt nach unserer Auffassung spezifische Leistungssteigerung in Form einer Absättigung lähmender Spaltprodukte vor. Eine andere



Art spezifischer Leistungssteigerung wäre im Gegensatz dazu organotrop und würde durch geringe Mengen spezifisch wirkender bestimmter Gruppen auf verschiedenem Wege veranlaßt (z. B. das Koffein, welches die Erregbarkeit des Nervensystems oder Muskelapparates erhöht). Diese spezifisch leistungssteigernden Substanzen sind zum großen Teil chemisch bereits bekannt oder harren als Produkte endokriner Organe oder Bestandteile von Drogen noch der Definierung.

Zu den unspezifischen organotropen Proteinkörperwirkungen sind meist bedeutend größere Mengen nötig. So ist es möglich, mit Albumosen, wie Krehl und Matthes schon vor langem zeigen konnten, bei Tuberkulösen Temperatursteigerungen hervorzurufen. Zur spezifischen Reaktion durch Tuberkulin genügen unendlich viel kleinere Mengen.

Ein Schema verschieden möglicher Arten von Leistungssteigerungen sei auf S. 321 u. gegeben, wobei zu bemerken ist, daß selbstverständlich jede schematische Darstellung des Naturgeschehens nur ein lückenhaftes Bild der Wirklichkeit geben kann, da meist mehrere Ursachen ineinander greifen.

Literatur.

1. Abderhalden, E. und Schaumann, R., Beitrag zur Kenntnis von organischen Nahrungsstoffen mit spezifischer Wirkung. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1918, **172**, S. 1.
- 1a. — und Köhler, Adrienne, Über die Einwirkung eines die alkoholische Gärung beschleunigenden, in Alkohol löslichen Produkts aus Hefe auf niedere Organismen. Ebenda 1919, **176**, S. 209.
- 1b. — Der körper-, blut- und zellfremde Zustand. Ebenda 1920, **185**, S. 322.
- 1c. — und Brammertz, Studien über die von einzelnen Organen hervorgebrachten Substanzen mit spezifischer Wirkung. Ebenda 1921, **186**, S. 265.
- 1d. — und Wertheimer, E., Weitere Beiträge zur Kenntnis von organischen Nahrungsstoffen mit spezifischer Wirkung. Ebenda 1921, **191**, S. 258.
2. Agazzi, Über den Einfluß einiger Serumpräparate auf die Intensität der Bildung von bakteriellen Antikörpern (Agglutininen) beim Kaninchen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig. 1**, 1909, S. 736.
3. Barreau, Über die Wirkung von Blutplättchenstoffen gegen Milzbranderreger. Arch. f. Hyg. 1909, **70**, S. 331.
- 3a. Biberfeld, J., Zur Kenntnis der Gewöhnung. Entwöhnungsversuche. Biochem. Zeitschr. 1921. Bd. **122**, S. 260.
4. Bier, A., Heilentzündung und Heilfieber mit besonderer Berücksichtigung der parenteralen Proteinkörpertherapie. Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 163, 1473.
5. Besredka, Antianaphylaxie. Jahresber. üb. d. Ergebn. d. Immunitätsforschung, **8**, S. 91.
- 5a. Borchartdt, Über leistungssteigernde Wirkungen des Adrenalins und Hypophysins. Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 870.
6. Clark, The action of ions and lipoids upon the frogs heart. Journ. of Physiol. 1913, **47**, S. 66.
7. Conradi und Bieling, Über Fehlerquellen der Gruber-Widalschen Reaktion. Dtsch. med. Wochenschr. 1916, S. 1280.
8. Dale und Richards, Journ. of Physiol. 1918/19, **52**, S. 110.
9. — und Laidlaw, Ebenda S. 355.
10. Dietrich, A., Über den Entzündungsbegriff. Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 1071.
11. — W., Yatren, ein ungiftiges Tiefenantiseptikum. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 39.
12. Dieudonné, Über die Vererbung der Agglutinine bei choleraimmunisierten Meer-schweinchen. Festschr. z. 50jähr. Bestehen d. physiol.-med. Gesellsch. Würzburg 1899, S. 43.

13. Dieudonné, Steigerung der Agglutininbildung durch nicht spezifische Stoffe. *Med. Klinik* 1906, Nr. 22, S. 575.
- 13a. Doerr, R. und Berger, W., Der Gehalt des Blutserums an artspezifischem Eiweiß. *Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh.* 193. Bd. S. 147.
- 13b. — und Russ, K. V., Studien über Anaphylaxie. Die Identität der anaphylaktisierenden und der toxischen Substanz artfremder Sera. *Zeitschr. f. Immunitätsforschung* 1909. 2. Bd. S. 109.
- 13c. — — Studien über Anaphylaxie. Der anaphylaktische Immunkörper und seine Beziehungen zum Eiweißantigen. *Zeitschr. f. Immunitätsforschung* 1909. 3. Bd. S. 181.
14. Dold, Weitere Untersuchungen über die wäßrigen Organextraktgifte und die entgiftende Wirkung tierischen Serums. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1911, S. 1644.
15. Dresel, G., und Freund, H., Studien zur unspezifischen Reiztherapie. Über die experimentelle Steigerung der Anthrakozidie im Blut. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* 1921.
16. — — Experimentelles zur sogenannten Proteinkörpertherapie. *Heidelberger Naturhistor. Verein* 7. Juni 1921 u. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1921, S. 1180.
17. Embden, G., Kalberlah, Fr. und Engel, H., Über Milchsäurebildung im Muskelpreßsaft. *Biochem. Zeitschr.* 1912, **45**, S. 45.
18. — und Laquer, Über die Chemie des Laktazidogens. *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 1916/17, **98**, S. 181.
19. — Schmitz und Griesbach, Über Milchsäurebildung und Phosphorsäurebildung im Muskelpreßsaft. *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 1914, **93**, S. 1.
20. — — und Meincke, zit. nach Embden. *Med. Klinik* 1919, Nr. 30.
21. v. Euler, Chemie der Enzyme. Bergmann, München, Wiesbaden 1920 und *Zeitschr. f. physiol. Chem. u. Biochem. Zeitschr.* 1918, 1919, 1920.
22. Finger, J., Erfahrungen in der antiseptischen Behandlung infizierter Wunden. *Münch. med. Wochenschr.* 1921, S. 631.
23. Fleckseder, Ausschwemmung von Typhusagglutininen durch Fieber verschiedener Herkunft. *Wien. klin. Wochenschr.* 1916, S. 637.
24. — Über die Wirkung der Vakzinebehandlung des Typhus abdominalis. *Wien. klin. Wochenschr.* 1916, S. 641.
25. Fletcher, W. M., On the alleged formation of lactic acid in muscle during autolysis and in post-survival periods. *Journ. of Physiol.* 1911/12, **43**, S. 286.
26. — Lactic acid Formation survival Respiration and rigor Mortis in Mamalian muscle. *Journ. of physiol.* 1913, **47**, S. 369.
27. — und Hopkins, Lactic acid in amphibian muscle. *Journ. of Physiol.* 1906/07, **35**, S. 247.
28. Freund, H., Über die Entstehung von Giften im Blute. *Med. Klinik* 1920, S. 437 u. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* 1920.
29. — Über die pharmakologischen Wirkungen des defibrierten Blutes. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* 1920, **86**, S. 266 u. 1921, **88**, S. 39.
30. — Wärmeregulation und Eiweißumsatz. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* 1920, **88**, S. 216.
31. — Studien zur unspezifischen Reiztherapie. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* 1921.
32. — und Gottlieb, Über die Bedeutung von Zellerfallsprodukten für den Ablauf pharmakologischer Reaktionen. *Münch. med. Wochenschr.* 1921, S. 383.
33. — und Grafe, Über das Verhalten von Gesamtstoffwechsel und Eiweißumsatz bei infizierten Tieren ohne Wärmeregulation. *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* 1916, **121**, S. 36.
34. Friedberger, Über die Intensität der Choleraambozeptoren beim Kaninchen unter dem Einfluß der Alkoholisierung und der Mischimpfung. *Berl. klin. Wochenschr.* 1904, Nr. 10.
35. — und Matsuda, Über den Einfluß des Salvarsans auf die Intensität der Antikörperbildung beim Kaninchen. *Therapeut. Monatsh.* 1911, Heft 5.
36. Fürst, Über Steigerung der Antikörperproduktion durch unspezifische Reizwirkung intravenöser Methylenblauinjektionen. *Arch. f. Hyg.* 1920, **89**, S. 161.
37. — Zur Bakteriotherapie der Koliinfektionen und gonorrhoeischen Erkrankungen. *Münch. med. Wochenschr.* 1920, S. 1520.
38. v. Fürth, O., Die Kolloidchemie des Muskels und ihre Beziehungen zu den Problemen der Kontraktion und der Starre. *Ergebnisse der Physiol.* 1920, **17**, S. 363.

39. Gabritschevsky, Sur les propriétés chimitactiques des leucocytes. Ann de l'inst. Pasteur 1890, 4, S. 346.
40. Gildemeister und Seiffert, Zur Frage der Anaphylaxiegefahr bei Proteinkörpertherapie. Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 24, S. 629.
41. Goldscheider, H., Über den Einfluß der Bewegung auf den Organismus. Zeitschr. f. physik. u. diätet. Therap. 1919, 23.
42. — Über die krankhafte Überempfindlichkeit und ihre Behandlung. Zeitschr. f. physik. u. diätet. Therap. 1918, 22, S. 129 u. 193.
43. Gonzenbach und Uemura, Beitrag zur Gerinnung von Plasma durch Wirkung des Staphylococcus pyogenes aureus. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Orig. 78, 1916, S. 97.
44. — — Vergleichende Studien über die Bakterizidie von Normalserum und Normalplasma gegenüber Typhus- und Paratyphus-Bakterien und gegenüber Milzbrandbazillen. Ebenda S. 504.
45. Gorn, Über therapeutische Versuche mit kolloidalem Palladiumhydroxydul. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr., Orig. 20, H. 3.
46. v. Gröer, F., Zur Frage der Bedeutung aspezifischer ergotroper Wirkungen des Serums bei der Heilserumtherapie der Diphtherie. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1918, 7, S. 171.
47. — Ein dosierbares und haltbares Typhusergotropin. Therap. Monatsh. Jahrg. 30, 1916, November.
48. — Zur Frage der sogenannten Vakzine- oder Bakteriotherapie: „Ergotrope“ Therapie des Thyphus abdominalis. Münch. med. Wochenschr. 1915, S. 1312.
- 48 a. — Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 39.
49. Gruber und Futaki, Seroaktivität und Phagozytose. Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 249.
50. — — Über die Resistenz gegen Milzbrand und über die Herkunft der milzbrandfeindlichen Stoffe. Münch. med. Wochenschr. 1907, S. 249.
51. — — Weitere Mitteilungen über die Resistenz gegen Milzbrand und die Herkunft milzbrandfeindlicher Stoffe. Dtsch. med. Wochenschr. 1907, S. 1588.
52. Handovsky und Pick, Über die Entstehung vasokonstringierender Substanzen durch Veränderung der Serumkolloide. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1912, 71, S. 62.
53. Henderson und Loewi, Über die Wirkung der Vasodilatorenreizung. — Über den Einfluß von Pilokarpin und Atropin auf die Durchblutung der Unterkieferspeicheldrüse. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1905, 53, S. 56 u. 62.
54. Hinz, Ein ungiftiges Konservierungsmittel für Sera. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1921, Nr. 13.
55. Jakoby, M., Studien zur allgemeinen Vergiftungslehre. Biochem. Zeitschr. 76, S. 275
56. v. Jaschke, R., Vorläufige Erfahrungen über therapeutische Protoplasmaaktivierung mittels Kaseosan (Lindig). Vortrag auf der 16. Tagung der Dtsch. Gesellsch. f. Gynäkol. v. 26.—29. Mai 1920 in Berlin.
57. — Die bisherigen Erfahrungen mit der Proteinkörpertherapie in Geburtshilfe und Gynäkologie. Therap. Halbmonatsh. 1921, H. 17, S. 539.
58. Kauffmann, Weitere Erfahrungen mit kolloidalem Palladiumhydroxyd. Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 23, S. 1260.
59. Kaznelson, P., Über biologische und therapeutische Wirkung parenteraler Zufuhr von Deuteroalbumose verschiedener Proteine. Zeitschr. f. klin. Med. 1916, 83, S. 275.
60. — Die Proteinkörpertherapie. Therap. Halbmonatsh. November 1917, S. 437.
61. — Vakzinebehandlung, Heterovakzine- und Proteinkörpertherapie. Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 17, S. 406.
62. — und Lorant, J. St., Allgemeine Leistungssteigerung als Fernwirkung therapeutischer Röntgenbestrahlungen. Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 132.
63. — — Praktische Proteinkörpertherapie. Therap. Halbmonatsh. 1921, S. 266.
64. Kirste, Über den Synergismus von Atropin und Blutserum am muskarinvergifteten Froschherz. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1921, 89, S. 106.
65. Klemperer und Rosenthal, Untersuchungen über die Gruber-Widalsche Reaktion bei gesunden und kranken Typhusschutzgeimpften. Zeitschr. f. klin. Med. 1918, 86, H. 1 u. 2.

- 65a. Knorr, M., Desinfektion. Mitteilungen des Zentralverbandes für Desinfektion und Hygiene. H. 6. 1921. S. 92.
66. Kok, Über den Einfluß eines Entzündungsherdes auf das Blut. Zeitschr. f. d. ges. Med. 1921, 14, S. 220.
- 66a. Kraus, R. und Mazza, S., Zur Frage der Vaccine-Therapie des Typhus abd. Deutsche med. Wochenschr. 1914. S. 1556.
67. Kreibich, Über die Hydroxylionenkonzentration des pathologischen Blutes (zur Wirkung des Quecksilbers). Wien. klin. Wochenschr. 1910, S. 355 u. 1911, S. 1419.
68. — Zur Wirkung des Quecksilbers. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. 86, 1907, S. 265.
69. Leva, Über den Einfluß gewisser Gifte (Alkohol, Adrenalin, Nikotin) auf die Produktion spezifischer Immunsustanzen. Med. Klinik 1907, S. 450.
70. Lindig, P., Das Kasein als Heilmittel. Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 921.
- 70a. — Zur Kaseintherapie. Ebenda 1919, S. 1443.
- 70b. — Resistenzveränderung und zelluläre Leistungssteigerung in ihrer Bedeutung für Infektion und Neoplasma. Ebenda 1920, S. 982.
- 70c. — Die Dosierung des Caseosans nach biologischen Gesichtspunkten. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, S. 585.
- 70d. — Die klinische Bewertung einer Jodbenzolsulforsäure vom geburtshilflich-gynäkologischen Standpunkt aus. Med. Klinik 1921, Nr. 13.
71. Löhr, Über die Beeinflussung des Agglutinintiters bei Typhus abdominalis durch unspezifische Reize. Zeitschr. f. d. ges. Med. 1921, S. 57.
72. Loewi, O., Über Spontanerholung des Froschherzens bei unzureichender Kationenspeisung. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1918, 170, S. 677.
73. Lüdke, Über die Bedeutung der Temperatursteigerung für die Antikörperproduktion. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1909, 95, S. 425 u. Kongr. d. Naturf. u. Ärzte 1908.
74. Luithlen, Aderlaß, ein Teil der Kolloidtherapie. Wien. med. Wochenschr. 1919. Nr. 21/22.
75. — Kolloidtherapie. Wien. klin. Wochenschr. 1921, S. 119.
76. — Über Vakzinetherapie der gonorrhoeischen Komplikationen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. 123, 1916, S. 533.
77. — Zur Kenntnis der Wirkung der Vakzine. Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 9.
78. — Pemphigus acutus. Heilung durch Aderlaß und Eigenserum. Wien. klin. Wochenschrift 1918, Nr. 49.
79. — Die Behandlung schlecht heilender Geschwüre mit Gonokokkenvakzine. Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 17.; ferner Wien. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 45 u. Med. Klinik 1921, Nr. 8.
80. Marchand, Der gegenwärtige Stand der Entzündungsfrage. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, S. 1197.
81. Mayr, Über die Behandlung chronischer Gelenkentzündungen beim Haustier mit Heilners Knorpelpräparat und Beziehungen zwischen Gelenkerkrankungen von Mensch und Tier. Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 989.
82. Mayrhofer, Zur Kenntnis der Salvarsantherapie. Dissertation Heidelberg 1914.
83. Mühlens, P. und Menk, W., Über Behandlungsversuche der chronischen Amoebenruhr mit Yatren. Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 802.
84. Müller, E. Fr., Die Haut als immunisierendes Organ. Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 912.
85. — L., De l'influence de l'opothérapie thyroïdienne du traitement iode sur le pouvoir hémolytique du serum. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Orig. 50, 1909, S. 462.
86. — Recherches sur le lien et le mode d'origine des cytolysines naturelles (alésines et ambocepteurs normaux) et les moyens d'en provoquer l'hypersécrétion. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Orig. 57, 1911, S. 577.
87. — P. Th., Über den Einfluß des Stoffwechsels auf die Produktion der Antikörper. Wien. klin. Wochenschr. 1914, S. 300.
88. — W., Über den Einfluß des Zellzerfalls nach Röntgenbestrahlung auf Blutserum und Plasma. Tagung der mittelhhein. Chirurgenvereinigung, Heidelberg 1921, 30. Juli.
89. Nast, O., Eine neue Bubotherapie bei Ulcus molle. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 624.

90. Neuber, E., Beeinflußt die Quecksilberbehandlung die Schutzstoffe des Organismus? Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, **Orig. 105**, 1911, S. 431.
91. Neufeld, Bakteriotropine und Oponine. Handb. d. path. Mikro. 1912, **2**, S. 401.
92. Neumeister, R., Über die nächste Einwirkung gespannter Wasserdämpfe auf Proteine und über eine Gruppe eigentümlicher Eiweißkörper und Albumosen. Zeitschr. f. Biol. 1890, **26** = N. F. 8, S. 57.
93. — Die Reaktionen der Albumosen und Peptone. Zeitschr. f. Biol. 1890, **26** = N. F. 8, S. 324.
94. — Zur Physiologie der Eiweißresorption und zur Lehre v. d. Peptonen. Zeitschr. f. Biol. 1890, **27** = N. F. 9, S. 309.
95. Obermeier, F. und Pick, E. P., Beiträge zur Kenntnis der Präzipitinbildung. Wien. klin. Wochenschr. 1904, S. 265.
96. Oettingen, Zur Biologie des Blutplasmas. Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 351.
- 96a. Opitz, Die Freiburger Strahlenbehandlung des Uteruskrebses. Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 1.
97. Pfaundler, M., Zur Serumbehandlung der Diphtherie. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 25, S. 781.
98. Pfeiffer H. und Bayer, Zur Kenntnis lichtkatalytischer Wirkungen. Zeitschr. f. d. ges. Med. 1921, **14**, Schlußbemerkungen S. 214.
99. — R. und Issaef, Über die spezifische Bedeutung der Choleraimmunität. Zeitschr. f. Hyg. 1894, **17**, S. 355.
100. — Die Spezifität der Choleraimmunisierung. Dtsch. med. Wochenschr. 1894, S. 305.
101. Popielski, Über den Einfluß des Peptons Witte auf die Tätigkeit des isolierten Säugetierherzens. Arch. f. d. ges. Physiol. 1909, **130**, S. 394.
- 101a. Reitsstötter, J., Über die Goldzahl von normalem und pathologisch verändertem Blutserum. Zeitschr. f. Immunitätsforschung 1920. Bd. 30. S. 468.
- 101b. Riedel, Kann die parenterale Zufuhr des Kaseins auf Grund seiner physikalisch-chemischen Eigenschaften eine besonders starke Proteinkörperwirkung hervorrufen? Dtsch. med. Wochenschr. 1920, **12**, S. 881.
102. Rostoski, (Im Bericht über den 12. Kongreß f. innere Med. 1905). Dtsch. med. Wochenschr. 1905, S. 691.
103. Rosenthal und Holzer, Über die nervöse Beeinflussung des Agglutininspiegels, zugleich ein Beitrag zum Mechanismus der leistungssteigernden parenteralen Reiztherapie. Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 675.
104. Salomon, R., Serologische Untersuchungen über Kaseosan. Münch. med. Wochenschrift 1920, S. 1499.
105. — und Voehl, J., Die Dosierungsfrage bei der Proteinkörpertherapie (Untersuchungen mit Kaseosan-Lindig). Zentralbl. f. Gynäkol. 1921, Nr. 16.
106. Salomonsen und Madsen, Influence de quelques poisons sur le pouvoir antitoxique du sang. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences 1898, **126**, S. 1229.
107. Sachs, H., Zur Frage der Proteinkörpertherapie. Therap. Halbmonatsh. 1920, H. 15, S. 379.
108. — und Oettingen, Zur Biologie des Blutplasmas. Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 351.
109. Schittenhelm, A., Ber. d. Kongr. f. inn. Med. 1913, S. 55. — Zur Proteinkörpertherapie. Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 1403, 1921, S. 1476.
- 109a. — und Weichardt, Eiweißumsatz und Überempfindlichkeit. Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 1912, **10** u. **11**.
110. Scheidtmann, W., Yatregaze in der Wundbehandlung. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 737.
111. Schneider, R., Über die Präexistenz des Alexins im zirkulierenden Blute. Arch. f. Hyg. 1908, **65**, S. 305.
112. — Die bakterizide und hämolytische Wirkung der tierischen Gewebsflüssigkeit und ihre Beziehungen zu den Leukozyten. Arch. f. Hyg. 1909, **70**, S. 40.
113. — Kritisches und Experimentelles über die Bildung der Leukämie. Arch. f. Hyg. 1912, **75**, S. 167.
114. — und Huber, Weiterer Beitrag zur Frage der Bildung und Wirkung der Leukine. Arch. f. Hyg. 1913, **81**, S. 372.

115. Schmidt, R. und Kaznelson, P., Klinische Studien über biologische Reaktionen nach parenteraler Zufuhr von Milch und über Proteinkörpertherapie. *Zeitschr. f. klin. Med.* 1916, **83**, S. 79.
116. — Über das Problem der Proteinkörpertherapie. *Med. Klinik* 1920, S. 695.
117. Seiffert, Experimentelle Untersuchungen zur Proteinkörpertherapie. *Berl. klin. Wochenschr.* 1921, Nr. 31, S. 869.
118. Sonntag, Erfahrungen mit Yatren in der kleinen Chirurgie. *Münch. med. Wochenschr.* 1921, S. 573.
119. Stäubli, Beitrag zur Frage der biologischen Beziehungen zwischen Mutter und Kind. *Arch. f. Kinderheilk.* 1909, **49**, H. 4—6.
120. Stephan, Über die Steigerung der Zellfunktionen durch Röntgenenergie. *Strahlentherapie* 1920, **11**, S. 517.
121. Stuber, Über Agglutinine. *Biochem. Zeitschr.* 1916, **77**, S. 388.
122. v. Szily, P., Zur Immunotherapie der akuten Blennorrhagien. *Berl. klin. Wochenschr.* 1914, Nr. 24.
123. — Bakteriotherapie der Pferdebrustseuche. *Berl. tierärztl. Wochenschr.* 1915, Nr. 44.
124. — und Schiller, V., Abortive Bakteriotherapie des Rotlaufs. *Wien. klin. Wochenschrift* 1916, Nr. 50.
125. — und Sternberg, A., Abortive Bakteriotherapie akuter Ophthalmoblennorrhöen. *Münch. med. Wochenschr.* 1917, S. 131.
126. — und Vertes, A., Zur Chemotherapie der Ruhr. *Wien. klin. Wochenschr.* 1918, Nr. 4.
127. — Über „Milchtherapie“. *Wien. med. Wochenschr.* 1918, Nr. 39.
128. — und Sternberg, A., Bakteriotherapie und Chemotherapie in der Augenheilkunde. *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.* 1918, **60**, S. 219.
129. Trendelenburg, P., Über Adrenalinkonzentrationen im Säugetierblut. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* 1916, **79**, S. 154.
130. Trommsdorf, R., Experimentelle Studien über die Ursachen der durch verschiedene Schädlichkeiten bedingten Herabsetzung usw. *Arch. f. Hyg.* 1906, **59**, S. 1.
131. — Zur Frage der Steigerung des Agglutinintiters durch große Blutentziehungen. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap.*, **Orig.** **32**, 1921, S. 379.
132. Tsukahara, J., Verlauf der Agglutininbildung bei Infektion normaler und immunisierter Tiere. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap.*, **Orig.** **32**, S. 410.
133. v. d. Velden, Klinisch-experimentelle Beiträge zur Kenntnis temperaturherabsetzender Substanzen. *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* 1914, **113**, S. 324.
134. — Die Blutgerinnung nach parenteraler Zufuhr von Eiweißkörpern. *Ebenda* 1914, **114**, S. 298.
135. — Beiträge zur parenteralen Proteinkörpertherapie. *Berl. klin. Wochenschr.* 1919, S. 481.
136. — Zur Grippebehandlung. *Dtsch. med. Wochenschr.*, 1918, S. 1446.
137. Verzar, F., The gaceous metabolism of striated muscle in warm-blooded animals. *Journ. of Physiol.* 1912, **44**, S. 241.
138. Voehl, J., Klinische und serologische Untersuchungen mit Kaseosan. *Zugleich ein Beitrag zur „Proteinkörpertherapie“.* *Arch. f. Gyn.* 1921, S. 501.
139. Watanabe und Odaira, *Tohoku Journ. of exp. med.* 1920, **1**, S. 106.
140. Weichardt, W., Physiopathologische Wirkung kolloidaler Metalle. *Berl. klin. Wochenschr.* 1907, Nr. 28. *Diffusiometer*, C. f. B. 1908, S. 143.
141. — Serologische Studien auf dem Gebiet der experimentellen Therapie. *Stuttgart, Ferd. Enke*, 1905. Über Ermüdungsstoffe. *Handb. Kolle-Wassermann*, **2**, 2. Aufl., S. 1499. *Stuttgart, Ferd. Enke*, 1. Aufl. 1910, 2. Aufl. 1912.
142. — Über die Wirkung gewisser parenteral entstehender Eiweißspaltprodukte. *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr.*, **Orig.** **22**, H. 4/5, S. 586.
143. — Arbeitshygienische Untersuchungen. *Öffentl. Gesundheitspflege* 1916, S. 65.
144. — Der gegenwärtige Stand der Lehre von der Eiweißüberempfindlichkeit. *Dtsch. med. Wochenschr.* Nr. 51, 1920.
145. — Über die unspezifische Therapie von Infektionskrankheiten. *Münch. med. Wochenschrift* 1915, S. 1525.
146. — Über Proteinkörpertherapie. *Münch. med. Wochenschr.* 1918, Nr. 22, S. 581.

147. Weichardt, W.. Über unspezifische Leistungssteigerung (Protoplasmaaktivierung). Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 91.
148. — Über septikämische Prozesse und ihre Beeinflussung durch leistungssteigernde Maßnahmen. Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 1085.
149. — Über unspezifische Leistungssteigerung. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 2, S. 39.
150. — Über die „Aktivierung“ durch unspezifische Therapie. Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 365.
151. — Zur Frage der Überempfindlichkeit bei unspezifischer Therapie. Berl. klin. Wochenschrift 1921, S. 872.
152. — Über die Aktivierung von Zellfunktionen durch leistungssteigernde Maßnahmen. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 31.
153. — und Apitzsch, Über Fermentanregung. Biochem. Zeitschr. 1918, **90**, S. 337.
154. — und Lindner, Ernährung und Leistung. Öffentl. Gesundheitspflege 1916, S. 497.
155. — — Arbeitshygienische Untersuchungen. Arch. f. Hyg. **86**, H. 2 u. 3.
156. — und Schrader, E., Über unspezifische Leistungssteigerungen (Protoplasmaaktivierung). Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 289.
157. — und Schwenk, E., Über ermüdend wirkende Eiweißspaltprodukte und ihre Beeinflussung. Zeitschr. f. physiol. Chem. **83**, H. 5 und Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig. 19**, H. 5, S. 528.
- 157 a. — und Stötter, H., Über verbrauchte Luft. Archiv für Hygiene. Bd. 75. S. 265.
158. Werbitzki, Zur Frage der bakteriziden Substanzen der Blutplättchen. Zeitschr. f. Hyg. 1911, **68**, S. 63.
159. Vidal, Abrami et Brissaud, Sur la protéinothérapie et le traitement par le choc colloïdoclasiq. Presse méd. 1921, S. 181.
160. Zimmer, A., Fortschritte auf dem Gebiet der Proteinkörpertherapie. Therap. d. Gegenw, 1920, S. 276.
161. — Schwellenreiztherapie der chronischen Gelenkerkrankungen. Berl. klin. Wochenschrift, 1921, S. 1308.
162. — Schwellenreiztherapie. Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 539 u. Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 508.
163. Zondek, Über die Bedeutung der Kalzium- und Kaliumionen bei Giftwirkungen am Herzen. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1920, **87**, S. 342.

V. Über unspezifische Therapie, mit besonderer Berücksichtigung der Proteinkörpertherapie.

Von

Martin Claus-Berlin.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Einleitung	329
A. Historisches	330
B. Theorie der Wirkung	334
Folgen parenteraler Eiweißinjektion überhaupt	336
a) beim normalen Organismus.	336
allgemein: α) Fieber.	336
β) Stoffwechsel	336
ϑ) Endokrines Drüsensystem	337
δ) Blut	338
ε) Organstörungen	338
b) beim kranken Organismus	338
1) allgemein	338
2. lokale Wirkung	341
C. Tierexperimentelle Tatsachen	344
D. Klinisch experimentelle Tatsachen mit besonderer Berücksichtigung der lokalen Wirkung auf:	359
Nervengewebe	359
Haut	361
Schleimhaut.	363
Bei Infektionskrankheiten	365
1. Diphtherie	365
2. Dysenterie	368
3. Kampfgaserkrankungen (anhangsweise)	370
4. Grippe und Pneumonie	370
5. Scharlach	374
6. Typhus	376
7. Karzinom und Sarkom	379
E. Schluß: Konstitution und kombinierte Therapie.	385

Einleitung.

Trotzdem vor einigen Jahren die spezifische Therapie, besonders bei Infektionskrankheiten, hauptsächlich durch das Vorgehen von Wright, in Form der Vakzinetherapie einen neuen Aufschwung nahm, ist doch das Interesse von

experimentellen Forschern und Klinikern für die unspezifische Therapie in hohem Grade wachgehalten worden. Man hatte nämlich erkannt, daß ein Symptom oder Symptomenkomplex der Wirkung unseres Handelns (Fiebererzeugung, Steigerung der antibakteriellen Schutzstoffe, Leukozytenanhäufung oder der Komplex der „Heilenzündung“) allein nicht genügte zur Erklärung der in Wirklichkeit vorhandenen Vielgestaltigkeit der Wirkung. Diese Erkenntnis der omnizellulären Wirkung hatte W. Weichardt (310) auf Grund zahlreicher experimenteller Untersuchungen schon vor vielen Jahren veranlaßt, den Begriff der „Protoplasmaaktivierung“ einzuführen. Sein Wunsch, für den Praktiker brauchbare Arbeitsmethoden zu schaffen, veranlaßte ihn, die erhoffte und gewünschte Wirkung unseres therapeutischen Handelns unter dem Gesichtswinkel der unspezifischen Leistungssteigerung zu betrachten.

Wenn der von fast allen namhaften Forschern angenommene Ausdruck „Protoplasmaaktivierung“ vielleicht an einem Schönheitsfehler krankt, indem er uns auf den Gedanken bringen könnte, daß er einseitig nur die gesteigerte Tätigkeit des Protoplasmas gewissermaßen ausdrückt und die erhöhte Tätigkeit bzw. Leistung anderer Zellteile, z. B. der Kerne, ausschließt oder nicht klar genug ausdrückt, so ist dem am besten dadurch abzuhelpen, daß man, wie W. Weichardt es früher ja selber getan hat, ganz allgemein von „Aktivierung“ spricht und nur, wenn es darauf ankommt, das jeweilige Objekt besonders zusetzt. Man mag also, wenn man will, ruhig das Vorzeichen „Protoplasma“ fallen lassen, die Bezeichnung „Aktivierung durch unspezifische Therapie“ aber muß deshalb unbedingt beibehalten werden; weil sie im Gegensatz zur „Reiztherapie“ Biers kurz und klar das sagt, worauf es praktisch ankommt, nämlich auf die durch unsere therapeutischen Eingriffe erwünschte und erforderliche Leistungssteigerung ¹⁾).

Der Wunsch, diese Leistungssteigerung zum Heile des erkrankten Organismus zu erzielen, schuf schnell hintereinander neue „Therapien“. Fragen wir uns nun aber, worin liegt denn der Unterschied in den verschiedenen „Therapien“, so können wir sagen, letzten Endes nur darin, daß die einzelnen Autoren je nach der mehr oder weniger vermeintlichen Wichtigkeit das wirksame Agens (Proteinkörpertherapie), den angenommenen Wirkungsmechanismus (Kolloid-Osmosetherapie) oder die Dosierung (Biodosis Lindigs und Reizschwellentherapie Zimmers) in den Vordergrund gerückt sehen wollten, d. h. entweder mehr die theoretische Betrachtungsweise oder die praktische Nützlichkeitsmethode im Auge hatten.

A. Historisch

finden wir darüber so manche interessante Gedankengänge und Tatsachen.

Einer der ersten, der die Spezifität der antitoxischen Wirkung von Seren anzweifelte war Roux in seinem Vortrage auf dem Kongreß in Budapest 1894, der behauptete, daß wir Grund zur Annahme hätten, daß alle Serumarten auf die Zellen der Gewebe einwirkten, indem diese für eine Zeitlang der Giftwirkung der Bakterientoxine gegenüber unempfindlich gemacht würden. Wenn nach unseren heutigen Anschauungen, wie weiter unten gezeigt werden soll, diese

¹⁾ Der Ausdruck „Reiz“ allein genügt nicht, da starke Reize auch lähmen können.

Ansicht jetzt nicht mehr ganz zutrifft, so hatte doch Weiß (315) in seiner Arbeit über Pathogenese und Behandlung der Diphtherie einen noch heute gültigen Gedanken, als er auf die Möglichkeit hinwies, daß das Heilserum nicht spezifisch wirke, sondern nur dadurch, daß wie durch Injektionen von Tiereserum überhaupt, in uns noch unbekannterweise die Widerstandskraft des Organismus verstärkt und dessen natürliche Wehrkraft, sei diese an die Zellen oder das Plasma geknüpft, unterstützt würde. Derjenige aber, der wie mir scheint, als erster darauf hingewiesen hat, dieser Frage experimentell näher zu kommen, war Liebreich, der bei der Diskussion in der Berl. Med. Gesellschaft 1895 über das Diphtherieheilserum den Ausspruch tat, daß man zuerst die Wirkung gewöhnlichen Pferdeserums auf Diphtheriekranken studieren solle, ehe man das antitoxische Serum anwendet. Bertin (18), der seit 1890 über Hämatotherapie arbeitete, griff diesen Gedanken auf und behandelte 1895 6 Fälle von Diphtherie mit Serum von nicht immunisierten Tieren und schloß auf Grund seiner Beobachtungen, daß das gewöhnliche Pferdeserum dieselbe Wirkung habe, wie das immunisierte von Behring, Roux u. a. Im gleichen Jahre empfahl Vömel (292) (Frankfurt a. M.) das Behringsche Serum zur Behandlung von Puerperalfieber, also auf Grund von Erfolgen, wo von einer spezifischen Wirkung nicht die Rede sein konnte. — Und zwei Jahre später berichtete Cantu (48) auf der Med.-chirurg. Gesellschaft zu Pavia über günstige Wirkung subkutaner Injektionen von Diphtherieserum auf Pneumonien. Die Infektion solle gemildert, die Krisis beschleunigt werden, die Wirkung auf die Temperatur solle schon in den ersten 24 Stunden erfolgen, der Puls bedeutend gebessert, das Allgemeinbefinden gehoben werden. Waren das nicht Erfolge oder Beobachtungen, die auch heute der unspezifischen Eiweißkörpertherapie nachgerühmt werden? Er erklärte damals, daß diese Wirkung bedingt sei durch eine günstige Beeinflussung der natürlichen Reaktionen des Körpers auf die Infektion, insbesondere soll eine die Heilung beschleunigende Leukozytose herbeigeführt werden. 1901 wurde diesem Gedanken, Diphtherieserum also ein unspezifisches Serum bei der Pneumonie anzuwenden, von Talmon (282) in der Société méd. des hôpitaux nochmals Ausdruck gegeben, indem er sich auf 50 so behandelte Fälle stützte, worauf er den Rückgang der Mortalität auf 14% gegenüber 37% im Jahre zuvor zurückführte.

Über unspezifische Serumwirkungen (gew. Pferdeserum) liegen aus den letzten Jahren die interessantesten Arbeiten von Benjamin und Witzinger (14) vor.

Diese Autoren stellten auf Grund ihrer Beobachtungen die Tatsache fest, daß eine Scharlacherkrankung, der eine Injektion mit gewöhnlichem Serum vorausgegangen war, in milder Form zu verlaufen pflege. Genauere Experimente veranlaßten sie dann, das Gesetz von der Konkurrenz der Antigene aufzustellen, nach dem die Reaktionen von 2 dem Körper einverleibten Antigenen nicht unbeeinflussbar nebeneinander ablaufen, denn die unter diesen Umständen in zahlreichen Fällen auftretenden atypischen Reaktionen waren nur so zu erklären, daß die Antikörperbildung gegen eines der Antigene durch die Einführung des andern modifiziert wurde. F. Hamburger hatte kurz vorher als erster ähnlichen Gedanken Raum gegeben und besonders betont, „daß eine Beeinflussung zwischen Masern und Infektionskrankheiten auch sonst für Infektionskrankheiten gilt“, ein Gedankengang, den wir

später erweitert bei der Einwirkung von Infektionskrankheiten auf Geschwülste wiederfinden werden. Hier müssen wir auch noch der Anwendung von Rekonvaleszenten Serum gedenken, mit dem besonders von Reiß und Jungmann (223) erfolgversprechende Versuche beim Scharlach angestellt worden sind. Wenn sie ihre Erfolge auf die im Serum befindlichen „Spezifika“ zurückführen, so ist das noch keineswegs erwiesen, und wir haben das Recht, an die Wirksamkeit einer unspezifischen Quote im Serum zu glauben.

Ein weiteres Gebiet, auf das sich unsere späteren Betrachtungen erstrecken werden, ist das Gebiet der Vakzine- und Heterovakzinetherapie.

Die Vakzinetherapie hat ihre Anfänge in den Versuchen von Fränkel (82), Brieger und Wassermann (42), die schon zu Anfang der 90er Jahre zu therapeutischen Zwecken Typhuskranken abgetötete Typhusbazillenkulturen unter die Haut spritzten, fand aber erst durch das Vorgehen von Wright weiteste Verbreitung. Sie basierte noch auf dem Gedanken einer aktiven Immunisierung und suchte durch parenterale Zufuhr der Erreger oder ihrer scheinbar angenommenen, wirksamen Bestandteile den Verlauf einer Infektion in günstigstem Sinne zu beeinflussen. Lange dauerte es nicht, so zeigten Versuche, daß auch in gleicher Anwendung mit anderen Krankheitserregern, die also nicht spezifisch wirken konnten, dieselben Resultate zu erzielen seien. Wohl sind auch hier schon sehr früh Versuche gemacht worden, z. B. von Rumpf (235) mit Pyozyaneuskulturen beim Typhus, der eine so günstige Einwirkung auf das Fieber und das Allgemeinbefinden sah, daß schon nach wenigen Tagen von einer Heilung gesprochen werden konnte, aber sie gerieten in Vergessenheit. Diese Heterovakzinetherapie wurde dann, angeregt durch die Erfolge von Kraus (136) mit Kolibazillen beim Typhus, von Döllken (62) mit Pyozeaneus- und Staphylokokkenvakzine bei der Heilung tabischer Erscheinungen weiter ausgebaut. Döllken schrieb damals den Effekt in der Hauptsache nicht dem Bakterieneiweiß, sondern den Endotoxinen zu.

Bald darauf bewiesen Versuche, daß gar nicht subkutane oder intravenöse Injektionen von Vakzine nötig waren, um die Krankheitsbilder oder den Verlauf einer Infektion zu beeinflussen, daß Eiweißstoffe (Gelatine, Pepton) oder höhermolekulare Eiweißspaltprodukte und Deuteroalbumosen denselben Effekt hervorrufen konnten. — Schon im Jahre 1894 hatte Matthes (165) durch Experimente zeigen können, daß die Wirkung richtig dosierter Deuteroalbumosen, die ohne spezifisch bazilläre Tätigkeit aus Verdauungsalbumosen gewonnen waren, prinzipiell die gleichen waren wie die des Tuberkulins; er behauptete sogar, daß die Tuberkulinwirkung mindestens zum Teil eine Wirkung der Albumosen sei, war es ihm doch gelungen, nachzuweisen, daß in tuberkulös verändertem Gewebe Albumosen in relativ größeren Mengen vorhanden seien, Lüdtke (155) erzielte in neuerer Zeit mit Albumosen beim Typhus recht gute Resultate. Er sagte, daß die kritische Entfieberung des Typhus ähnlich sei der Pneumoniekrisis, ohne daß der anatomische Krankheitsprozeß abgeheilt wäre. Echte anaphylaktische Vorgänge als Ursache lehnte er ab, aber eine Erklärung war damit nicht gegeben. Auch die guten Wirkungen von Peptoninjektionen beim Typhus (Nolf) ließen eine brauchbare Erklärung vermissen.

Als letzteres „modernstes“ Mittel der unspezifischen Eiweißkörpertherapie ist die Milch durch R. Schmidt (248) und seine Schule in Anwendung ge-

kommen. Schmidt ging dabei von folgenden Gedanken aus: Die auf Grund der Empirie erhobene Tatsache, daß akute Infektionskrankheiten oft auf Krankheitsprozesse eine günstige Einwirkung haben, lasse es gerechtfertigt erscheinen, daß septische Fieber durch ein künstlich ausgelöstes, aseptisches Fieber zu ersetzen. Als besonders wirksam sieht er, abgesehen von der Möglichkeit von günstig ausfallenden humoralen Vorgängen, zellulärer Umstimmung u. dgl., die durch das Fieber hervorgerufene erhöhte Durchblutungsenergie als den Faktor an, der er z. B. den günstigsten Einfluß auf Gelenkprozesse zuschreibt.

Wir sehen also, wieviel Brauchbares auf dem Gebiete der unspezifischen Eiweißkörpertherapie sowohl durch theoretische Erwägungen wie durch empirische Forschungen gefunden ist. Daran müssen wir festhalten. Andererseits aber dürfen wir nicht über das Ziel hinausschießen und hemmungslos „Neuentdecktes“ offenbaren wollen. Wenn v. Szily und Stransky (281) in der Behandlung der Ophthalmoblennorrhöe mit intramuskulären Injektionen einer Lösung von 30% Natriumchlorid und 1% Kalziumchlorid ein neues Prinzip in der abortiven Chemotherapie dieser Erkrankung gefunden zu haben glauben, so wird es sich, wie wir später zeigen werden, höchstwahrscheinlich um den unspezifischen Effekt von körpereigenem Eiweiß bzw. Eiweißspaltprodukten handeln. Andererseits wurden Fehlschlüsse auf Grund vorliegender unspezifischer Wirkungen gezogen und dadurch die „Spezifität“ einer Erkrankung bewiesen. So hatten Cemach und Weleminsky (49) durch subkutane Injektionen von Tuberkulomuzin bei der Psoriasis vulgaris gute Erfolge und schlossen aus der anfänglich stärker auftretenden Entzündung der Effloreszenzen (Herdreaktion), daß die Psoriasis vulgaris deswegen in die Reihe der durch den Tuberkelbazillus hervorgerufenen Krankheitsbilder einzureihen sei.

Überblicken wir noch einmal die Mittel der unspezifischen Serum- bzw. Eiweißkörpertherapie, so werden wir zugeben müssen, daß es höchstwahrscheinlich ist, daß der therapeutische Effekt, der bei den Heilseris oft auf „spezifische Antikörper“ bezogen wird, mindestens auch zum großen Teil in der bloßen Wirkung des „leeren“ Serums zu suchen sein wird. Wie sich in Zukunft das Bild der unspezifischen Serumtherapie gestalten wird, ist noch ungewiß, denn wir stecken trotz vieler äußeren Erfolge erst in den Anfängen dieser Therapie, ist uns doch erst in den letzten Jahren das Verständnis über den gemeinsamen Zusammenhang so verschiedener Behandlungsmethoden gekommen und sind die theoretischen Grundlagen der Wirkung jetzt erst einmal umfassend erkannt worden. Das eine aber steht fest, daß das Diphtherieheilserum unentbehrlich ist und bleiben wird, weil die darin enthaltenen Antitoxine direkt zu einer Entgiftung der durch die lebenden Diphtheriebazillen produzierten Gifte im Sinne einer Neutralisation dieser Gifte führen. Andererseits aber müssen wir betonen, daß es nicht ratsam ist, allzu hochwertige Sera bei der Diphtherie zu verwenden und damit die Serummenge als solche herabzudücken, denn wir entziehen damit dem kranken Organismus einen Faktor, der unbedingt vom größten Einflusse für den Heilungserfolg sein kann; wahrscheinlich durch seine Wirkung auf den Gesamtorganismus ist er auch ausschlaggebend für die Bindungsenergie von Toxin und Antitoxin.

B. Theorie der Wirkung.

Wenn wir uns ein Bild machen wollen von der Wirksamkeit so verschiedener Behandlungsmethoden und eine einheitliche Grundlage der verschiedenen und zum Teil scheinbar gegensätzlichen Wirkung suchen, so haben wir einmal die Frage zu stellen: was ist der gemeinsam wirkende Faktor und das anderemal wie wirkt er.

Die überraschenden fast gleichmäßigen Resultate, die man bei Typhus durch alle möglichen Injektionen von Iso- und Heterovakzine und mit höheren Eiweißspaltprodukten erzielte, veranlaßten verschiedene Erklärungsmöglichkeiten, die aber alle mehr oder minder nur eine Komponente der Wirkung als besonderen Faktor herausgriffen, z. B. die fieberrerregende Wirkung der Stoffe — wir werden beim Typhus noch näher darauf zurückkommen — oder ihre leukozytenanregende Wirkung usw. Palt auf (197) z. B. suchte die Wirkung von Kolibazillen (Kraus), Deuteroalbumosen (Lüdke) in der gemeinsamen Basis von pyrogenen Stoffen, die wie Typhusbazillen die Erregung der wärmeregulatorischen Zentren steigern; die nachfolgende Ermüdung sei der Grund für den Temperaturabfall. Aber er selber gab schon an, daß die dauernde Entfieberung damit nicht erklärt werde.

Als gemeinsamen Wirkungsfaktor dieser scheinbar so verschiedenartigen Heilbestrebungen, deren innerlich zusammenhängenden Wirkungsmechanismus W. Weichardt schon recht lange als erster erkannt hatte, was R. Schmidt und Kaznelson auch anerkennen, faßte R. Schmidt (248) die Eiweißkomponente — den Proteinkörper — auf und schuf damit für die klinische Forschung den Begriff der Proteinkörpertherapie. Er rechnete darunter, indem er die Unspezifität besonders betonte, alle die therapeutischen Maßnahmen, die mit dem unspezifischen Effekt parenteraler Zufuhr von Eiweißkörpern rechneten, d. h. mit solchen Eiweißkörpern, bzw. deren höheren Spaltprodukten, die unter Vermeidung des natürlichen Resorptionsweges durch das Darmepithel direkt in die Körpergewebe oder in die Blutbahn einverleibt wurden.

Luithlen (156) sieht in der Kolloidnatur so verschiedener Stoffe, wie Vakzine, Serum, Albumosen u. dgl. die gemeinsame Basis und glaubt darin, gestützt auf zahlreiche Experimente die günstige Einwirkung auf Entzündung durch Herabsetzung der Durchlässigkeit der Gefäße zurückführen zu können, wengleich er neuerdings nicht diese Wirkung, sondern die weitgreifenden Stoffwechselveränderungen auch besonders in den Vordergrund gerückt sehen will. In das Gebiet seiner Kolloidtherapie zieht er alle die Maßnahmen, durch die kolloidale Substanzen auch nicht eiweißhaltiger Natur parenteral in den Organismus eingeführt werden und rechnet dazu auch Injektionen von Elektragol, Kollargol, auch Einspritzungen verschiedener Substanzen, die einen intensiven Reiz auf das Gewebe ausüben und durch Aufsaugen von Zerfallseiß wirksam werden. Auf diese Wirkungsmöglichkeit hatte schon vor ihm W. Weichardt (307) auf Grund seiner Versuche mit kolloidalem Palladium hingewiesen. Auch die Wirkung des Aderlasses rechnet Luithlen hierzu, indem er betont, daß durch die Blutentziehung, wie Bäuml er zuerst hervorhob, ein kompensatorischer Eintritt von Gewebsspaltenplasma ins Blut stattfände.

Auch die Strahlentherapie in allen ihren Variationen läßt sich zwanglos in ihren Wirkungen in das Gebiet der Protoplasmaaktivierung durch

Proteinkörper einreihen, indem es durch die Lichtstrahlen usw. zu einem Auftreten und Wirken von körpereigenen Eiweißspaltprodukten kommt. Haben wir die Strahlenenergie so gewissermaßen als „Protoplasmagift“ hingestellt, so ist es andererseits sehr interessant, daß neuerdings H. Freund (85) die Vermutung ausgesprochen und diese durch Tierexperimente zu stützen versucht hat, daß auch die parenteral zugeführten Proteinkörper und sonstige chemische und physikalische Eingriffe gar nicht direkt wirksam sind, sondern erst indirekt durch das Auftreten von körpereigenen Eiweißspaltprodukten, wobei er besonders an den Zerfall der äußerst empfindlichen Blutplättchen denkt.

Wie haben wir uns nun die Wirkungsweise aller dieser Stoffe zu erklären?

Etwas ist ganz sicher, daß ihnen

1. jede ätiotrope Wirkung im engeren Sinne fehlt,
2. auch eine ausgesprochene spezifische organotrope Wirkung, d. h. eine Wirkung auf ein bestimmtes Organ abgesprochen werden muß, mit anderen Worten, daß sie anders wirken, als die bisher gut analysierten pharmakologischen Stoffe, wenngleich auch anscheinend besondere Organkomplexe beteiligt zu sein scheinen.

Schon Pfeiffer (203) war es bei seinen Arbeiten über Cholera aufgefallen, daß bei Meerschweinchen durch alle möglichen Eingriffe (z. B. Injektionen von Typhusbazillen) eine erhöhte Widerstandskraft nicht spezifischer Art, die im Gegensatz zu der monatelang anhaltenden spezifischen Immunität nur etwa 10–14 Tage währte, hervorgerufen werden konnte. Er nannte diese Erscheinung „Resistenzerhöhung“¹⁾ mit der gleichzeitig Leukozytose, Erhöhung des Komplementgehalts der Säfte und Beschleunigung der Komplementregeneration verbunden sind, die wir ohne weiteres als Schutzmaßregel ansprechen dürfen.

Lange blieb diese Beobachtung, die ihrer Zeit gewissermaßen vorausgeilt war, vergessen, wie es auch geraume Zeit dauerte, bis der von W. Weichardt geprägte Ausdruck „Protoplasmaaktivierung“ in den Sprachschatz der medizinischen Welt aufgenommen wurde. Weichardt war es auch, der, wie später genauer gezeigt werden soll, für die Eiweißkörper die Richtigkeit des Arndt-Schulzeschen Gesetzes erwies. Darauf fußend, stellte er seinerzeit die Theorie auf, daß die Mehrleistungen beim sogenannten Training auf Protoplasmaaktivierung zurückzuführen seien und zwar in dem Sinne, daß z. B. bei einer systematischen körperlichen Übung sich Eiweißspaltprodukte in geringer Dosis bilden, die als Reizmoment wirken und die Mehrleistung hervorrufen, wodurch andererseits auch erklärlich würde, daß bei zu hochgradiger Anstrengung Minderleistung eintreten müßte, da die Eiweißspaltprodukte in zu großer Menge, also lähmend wirken müßten.

Ob wir nun, wie einzelne Forscher es tun, von Erhöhung der Vitalität der Lebenssubstanz, Umstimmung des Organismus in seiner Reaktionsfähigkeit oder mit v. Gröer (94) von „ergotroper“ Therapie sprechen hier im Gegensatz zur parasitropen, die sich wie die Chemo- und Serotherapie gegen den Parasiten oder dessen Produkte richtet, oder auch wie Much (177) es neuerdings tut von der Belebung der unabgestimmten Immunitätskräfte, ist im Grunde gleichgültig; nur müssen wir uns klar sein, daß wir es mit einer Allgemeinwirkung zu tun haben. Gleichsam wie durch eine Alarmnachricht

¹⁾ Über den Gegensatz zwischen Resistenzerhöhung und Immunität, s. S. 294. (D. Herausgeber.)

der ganz Körper, jede Muskel- und Nervenfasern zu erhöhter Aufmerksamkeit und möglicherweise zur notwendigen Abwehr angespornt werde, so werde durch eine parenterale Eiweißzufuhr — wir werden in Zukunft den Ausdruck Proteinkörper, ganz allgemein gedacht, beibehalten — jede einzelne Zelle erregt und zur Tätigkeit angespornt und zwar geschieht dies dadurch, daß die einverleibten Eiweißstoffe abgebaut werden und durch ihre Spaltprodukte die Protoplasmaaktivierung mit ihren Folgen hervorrufen. — Nach unsern eingangs angestellten Betrachtungen ist der angebrachte Proteinkörperreiz nur ein Spezialfall. Die nachstehenden Überlegungen gelten demnach natürlich sinngemäß auch für alle anderen unspezifischen Maßnahmen.

a) Worin äußern sich nun die zumeist in die Augen springenden Folgen parenteraler Eiweißzufuhr beim gesunden Organismus?

1. In einer Erregung und Erregbarkeitssteigerung des Nervensystems, wie es sich z. B. im Fieber äußert, daß natürlich je nach Art und Dosis der zugeführten Proteinkörper und des „gespritzten“ Organismus variiert und das als eine Reizwirkung auf die den Wärmehaushalt regulierenden nervösen Zentralapparate aufzufassen ist, wobei es unerörtert bleiben soll, ob es sich um primäre oder sekundäre Effekte handelt.

2. In einer Veränderung des „Gesamtstoffwechsels“ — sei es im Sinne einer Leistungssteigerung — R. Pfeiffer (203), dem vielleicht unbewußt etwas Ähnliches mit seiner „Resistenzhöhung“ vorgeschwebt haben mag, dachte aber hierbei nur an Steigerung der Widerstandskraft gegen Bakterien beim normalen, nicht vorbehandelten Tiere — oder **Leistungs-minderung**, also sit venia verbo: Umstimmung des Organismus und vor allen Dingen in einer Reaktionsveränderung gegenüber einem anderen auf den Gesamtorganismus oder auch nur auf ein Organ oder Organsystem wirkenden Faktor, sei es, daß diese Änderung der Reaktionsweise sich in einer Hemmung der Fähigkeit mit diesem Faktor in Reaktion zu treten oder umgekehrt in einer Steigerung dieser Fähigkeit sich äußern kann, z. B. einer zweiten Eiweißinjektion oder einer Infektion oder auch einem chemisch gut definierbaren pharmakologischen Körper gegenüber. Auf das Gebiet der Leistungssteigerung und -minderung, wodurch erst eine brauchbare Arbeitshypothese geschaffen wurde, ist diese Forschungsrichtung erst durch W. Weichardt ebracht worden, der auch als erster wieder eine brauchbare Einteilung für systematische Organleistungsmessungen angab.

So haben wir vorhin von der abschwächenden Wirkung einer vorausgegangenen Seruminjektion auf einen nachfolgenden Scharlach gehört. In das Gebiet der Leistungssteigerung gehört z. B. auch die Erscheinung, daß akute Infektionskrankheiten das Auftreten syphilitischer Exantheme für die Zeit ihres eigenen Vorhandenseins hinausschieben oder bestehende zum schnellen Ablassen bringen oder die Mitteilung von Pilcz und Mattauscheck (208), daß von 241 Luetikern, welche in den ersten Jahren nach dem Primäraffekt irgend eine fieberhafte Infektionskrankheit durchgemacht hatten, kein einziger später von Paralyse befallen ist, während das eben erwähnte Moment bei keinem der später paralytisch gewordenen Luetikern in der Vorgeschichte gelegen hatte. Andererseits kennen wir die Umstimmung des Organismus nach der Seite der Leistungsminderung (Überdosierung), indem sie oft eine Disposition zu Neu-erkrankungen schafft, z. B. bei kruppöser Pneumonie, Staphylo- und Strepto-

kokkenerkrankungen (Furunkulose bzw. Erysipel) im Sinne einer Erleichterung der Angriffsmöglichkeiten oder des Haftens der Erreger.

Es ist hierbei in suspenso, ob es sich um reine primäre „allgemeine Zellwirkungen“ handelt oder um den sekundären Effekt nach primären nervösen Effekten. — Die allgemeinen Zellwirkungen könnten wir uns so vorstellen, daß durch die primäre Eiweißinjektion ein Reiz gesetzt wird, der Anlaß wird zu einer Änderung der Ionenkonzentration mit nachfolgenden dissimilatorischen Vorgängen; diese sucht der Körper durch vermehrte Assimilation auszugleichen. Es wird also vor allen Dingen eine Beeinflussung der Träger des Chemismus der Zelle, der Enzyme stattfinden, es wird eine katalytische, eine fermentative Wirkung hervorgerufen, d. h. eine Änderung wird nun natürlich nicht örtlich und zeitlich beschränkt bleiben, sondern ruft auch eine Fern- und Dauerwirkung hervor, so daß eine vermehrte Produktion von Fermenten im weitesten Sinne auch in anderen Organen resultieren kann. Solche Gesichtspunkte waren auch für Putzig (216) der Anlaß, die Atrophie der Säuglinge durch protoplasmaktivierende Substanzen zu bekämpfen, indem er dadurch besonders ein erhöhtes Arbeiten der Verdauungsfermente im engeren Sinne erreichen bzw. sie erst mobilisieren wollte, denn wir haben, so meint er, Grund zur Annahme, daß diese Fermente ebenso wie die Bildung von Antikörpern bei Säuglingen noch wenig ausgebildet ist. Er erwähnt als Stütze für die Möglichkeit seiner Bestrebungen, aber auch für die Wichtigkeit der Dosierung die klinische Beobachtung, daß in Fällen von chronischen Ernährungsstörungen mit anhaltendem Gewichtsstillstand eine leichte akute Störung nicht, wie man annehmen sollte, meist Verschlimmerung und Gewichtsabsturz, sondern Besserung des Allgemeinbefindens mit Aufstieg des Gewichts hervorruft.

Husler¹⁾ sieht in der Einverleibung von artfremdem oder besser noch von arteigenem Serum oder Blut gleichfalls ein Mittel um den „Anwuchs bei anergischem Säuglingen“ zu fördern. Wiederholt konnte der Beginn einer wirklichen Heilung vom Termine dieser Maßnahme an datiert werden. Natürlich, so meinte er, dürfte solches Vorgehen sachkundige Diätetik nicht ersetzen.

In engstem Zusammenhang mit der Einwirkung auf den Stoffwechsel steht die Frage der Einwirkung auf das System der endokrinen Drüsen. Ich lasse auch hier die Frage offen, ob primär eine Reizung des Drüsengewebes stattfindet oder wie Oswald (195) es annimmt, auf nervösem Wege. Oswald hält die endokrinen Drüsen für Einschaltorgane des Nervensystems, die auf einen vom Nerven empfangenen Reiz hin sezernieren und nun durch ihr Sekret diesen Reiz verstärken, also als Multiplikatoren wirken. Wie dem auch sei, durch Erregung der endokrinen Drüsen haben wir die Möglichkeit anregend und regulativ auf die allerverschiedensten Zellorganleistungen zu wirken, z. B. rückwirkend das Verhältnis von Dissimilations- und Assimilationsvorgängen zu beeinflussen. Hier ist es die Schilddrüse, der die Aufgabe in erster Linie zugesprochen wird, den Eiweißabbau und -umbau zu regeln und die Entfernung von Eiweißschlacken, Salzen und Wasser [Diurese²⁾] aus dem Körper zu fördern. Biedl fand, daß im Vorderlappen der Hypophyse Stoffe produziert werden,

¹⁾ Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 35, S. 1031.

²⁾ G. Claus, *Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. v. Lubarsch - Ostertag*, Jahrg. 1921.

die das Wachstum nach oben fördern, aber wahrscheinlich auch die Ossifikation der Knochen stark anregen, was z. B. Stettner (269) durch Röntgenbestrahlung des Kopfes meiner Meinung nach sicher durch Einwirkung auf die Hypophyse in 2 eklatanten Fällen erzielte, wo in relativ kurzer Zeit der Rückstand von ein paar Jahren eingeholt wurde.

Ein Wirkungsgebiet der parenteralen Eiweißzufuhr wollen wir seiner besonderen Wichtigkeit wegen noch hervorheben, das ist die Veränderung des Blutes, die sich sowohl in einer Änderung des chemischen, physikalischen und serologischen Verhaltens des Blutes als auch in einer Änderung des Blutbildes äußern kann. Alle diese im Blut möglicherweise auftretenden Veränderungen müssen wir uns natürlich als einzelne Komponenten der Einwirkung auf die verschiedensten Gewebekomplexe vorstellen, z. B. Änderung der morphologischen Zusammensetzung durch eine veränderte Reaktionsweise des gesamten hämatopoetischen Systems, Schwankungen der Viskosität des Blutes teilweise mit einhergehenden Veränderungen der Gerinnungsbereitschaft, alles Anzeichen, daß eine Beeinflussung der Gefäßwände wie verschiedener Organkomplexe, z. B. Knochenmark, Milz, Leber, wahrscheinlich wieder weitgehendst beeinflußt durch die Säfte der endokrinen Drüsen, stattgefunden haben muß. — Das Ergebnis der bisherigen Darlegungen kurz zusammengefaßt, können wir sagen, daß wir durch alle möglichen Eingriffe die Reaktion eines gesunden Organismus ändern können, indem wir durch diese Eingriffe eine Protoplasmaaktivierung im Sinne Weichardts hervorrufen, die durch das Auftreten und Wirksamwerden von Eiweißspaltprodukten, mögen diese aus zugeführtem oder körpereigenem Eiweiß herrühren, bedingt ist. Jedoch sind das temporäre Erscheinungen, zum Teil bleiben allerdings gewisse Neueigenschaften dann in Latenz.

b) Wie haben wir uns nun theoretisch die Wirkung parenteraler Zufuhr von Proteinkörpern auf den erkrankten Organismus vorzustellen?

1. Verfolgen wir zunächst bei dem Versuch einer gemeinsamen Erklärungsbasis der Wirkung den Effekt auf einzelne gemeinsame Symptome des kranken Organismus, ehe wir zu lokalen Wirkungen übergehen.

Besonders wieder werden wir Einwirkungen auf das Nervensystem zu erwarten haben, z. B. beim fiebernden Organismus. Selbstverständlich kann es sich hier nicht um eine ätiotrope Beeinflussung des Fiebers handeln, wie man sie durch spezifische Immunkörper hervorrufen könnte, sondern nur um symptomatische Effekte. Denkbar ist, daß einmal eine Einwirkung auf die wärmeregulatorischen Teile des Zwischenhirns (Regio subthalamica) stattfindet, die wir uns besonders beim toxisch fiebernden Organismus als verschiedenartig erregbar vorstellen können, in dem Sinne, daß durch ihre direkte Erregung, sowohl Temperatursteigerung als aber besonders Temperaturabfall bis zum Kollaps eintreten kann. Und andererseits können wir uns vorstellen, daß beim fiebernden Organismus durch die wärmeregulatorischen Zentralapparate eine Änderung der Temperatur auf dem Wege der Beeinflussung der Wärmebildung und Wärmeabgabe in den Geweben herbeigeführt werden kann; z. B. ließe sich die Wärmeabgabe leicht durch eine Beeinflussung der lokalen Blutverteilung erzielen, sei es dann durch Leitung und Strahlung oder auf dem Wege der Wasserverdampfung.

Einer anderen Einwirkung auf das Nervensystem müssen wir noch gedenken, das ist die Einwirkung auf die Psyche. Beim Fiebernden liegt sie oft darnieder, wodurch das bedingt ist, wissen wir nicht genau. Mag die Störung gewisser regulatorischen Zentren uns das Unbehagen verursachen, oder mögen wir durch Bakterientoxine und Eiweißspaltprodukte eine direkte Schädigung von Ganglienzellen im Gehirn annehmen. Jedenfalls können wir es a priori nicht von der Hand weisen, daß wir durch Zuführung von Proteinkörpern die Möglichkeit haben, die darniederliegende Stimmung eines Patienten in günstigstem Sinne zu beeinflussen. Einige Autoren berichten übereinstimmend von einer auffälligen Euphorie, die nach einer bestimmten Zeit nach einer Injektion, z. B. von Serum, oder nach einem Aderlaß oder einer Bluttransfusion auftritt. Ob sie erreicht wird durch Wegfall der Hemmungen, oder bedingt ist durch Erregung besonderer Nervenzellkomplexe im Gehirn, das ist zunächst gleichgültig. Jedenfalls können wir manchmal diese günstige Wirkung erreichen; daß aber noch andere Beeinflussungen von Gehirnzentren bewirkt werden können, beweist das auch schon von früheren Autoren beobachtete, neuerdings wieder von Lindig hervorgehobene Auftreten einer ausgesprochenen Schläfrigkeit, die von einzelnen seiner kaseingespritzten Patientinnen als eine Wirkung beobachtet wurde und dazu beitrug, daß nach der Kaseinspritze als einem Schlafmittel verlangt wurde. Ebenso kann die durch eine Intoxikation geschädigte oder veränderte Sensibilität eine Beeinflussung durch Eiweißkörper möglicherweise erfahren.

Bezüglich des Stoffwechsels werden wir auch beim erkrankten Organismus, wie beim gesunden, durch parenterale Eiweißkörperzufuhr eine Reaktion zu erwarten haben. Denn gemäß unserer früher geäußerten Vorstellung wird durch die parenterale Einverleibung von Eiweiß bzw. Eiweißspaltprodukten eine Umstimmung des Gesamtorganismus hervorgerufen, d. h. also auch bei irgend einer Krankheit, die mit parenteralem Eiweißzerfall und dem Auftreten und Wirken von Spaltprodukten einhergeht, sei es, daß diese aus dem Körpergewebe stammen, oder Zerfallsprodukte, z. B. von außen eingedrungene Bakterienleibern sind, wird der Körper in seinem Reaktionsmodus geändert und antwortet nun gegenüber einer neuen parenteralen Proteinkörperzufuhr ganz anders, wie umgekehrt eine primäre Seruminjektion den gesunden Organismus derart beeinflussen kann, daß er sich nach und in einer bestimmten Zeit erfolgenden Infektion oder Eiweißinjektion gegenüber vollkommen andersartig verhält, als ein nicht vorbehandelter Organismus. So ist es sehr leicht denkbar, z. B. beim Typhus, durch Proteinkörper erfolgreich einzugreifen; wenn hier der proteolytische Abbau der Toxalbumosen, an denen die Giftwirkung der Typhuswahrscheinlich auch der anderen Bakterien haftet (Pfeiffer und Bessau), durch Anomalien im Fermenthaushalt leidet, so kann die Anregung dieser Fermente eine Anhäufung dieser giftigen Substanzen vermeiden, indem so schnellstens für einen Abbau zu ungiftigen Substanzen gesorgt wird.

Diese Änderung des Gesamtstoffwechsels beim kranken Organismus können wir uns, theoretisch ganz allgemein gesprochen, nach dem Gesetz der jeweiligen Zweckmäßigkeit, dem Nützlichkeitsprinzip vorstellen und dementsprechend wird vielleicht das eine oder andere Gewebe in den Vordergrund treten oder deren besondere Beteiligung aus sekundären Effekten gefolgert

werden müssen, aber wir werden auch hier ganz allgemein von einer Protoplasmaaktivierung durch Eiweißspaltprodukte sprechen dürfen.

Hinsichtlich der Einwirkung auf die Drüsen mit innerer Sekretion werden wir Effekte zu erwarten haben, deren Manifestwerden sich vielleicht deutlicher ausprägt, als beim gesunden Organismus, sind doch die endokrinen Drüsen in ihrer Korrelation besonders wichtig für den intermediären Stoffwechsel und dadurch auch für das Zustandekommen irgend einer Funktion, z. B. des Blutkreislaufes.

Von dieser Beeinflussung der Tätigkeit endokriner Drüsen hängen auch zum großen Teil die **Organveränderungen** funktioneller wie anatomischer Art ab, die wir zu erwarten haben, wissen wir doch, daß nicht nur der Ausfall der Funktion irgend einer Drüse, sei es direkt oder unter Rückwirkung auf andere Drüsen dieses Systems, Schädigungen im Organismus oder ein Umpflügen der Konstitution im Sinne einer leichteren Angriffsmöglichkeit für von außen eindringende Schädlichkeiten hervorruft, sondern daß auch die verstärkte Tätigkeit der Drüsen zu Störungen im Organismus führt, z. B. verstärkte Tätigkeit der Schilddrüse bei der Basedowschen Krankheit.

Andererseits kann die durch parenterale Proteinkörperzufuhr bewirkte Umstimmung des kranken Organismus möglicherweise auch dadurch zu Organveränderungen führen, daß durch die Umstimmung des Organismus die sich in ihm befindlichen Bakterien oder die durch ihre Toxine geschädigten Körperzellen plötzlich und übermächtig abgebaut werden und nun durch ihre Spaltprodukte Organschädigungen weitgehenderer Art bewirkt werden.

Nach dem, was wir weiter oben ausgeführt haben, werden wir auch beim erkrankten Organismus, insbesondere auch im Blute, einen veränderten Reaktionsmechanismus durch parenterale Proteinkörperzufuhr zu erwarten haben, z. B. anderes Verhalten der Gerinnungsfähigkeit, andere Verteilung der Blutmenge als im gesunden Organismus, Änderung des Blutbildes, Einwirkung auf die Antikörperbildung u. dgl., nur daß sich hier vielleicht ein Unterschied in der Einwirkung auf die einzelnen Zellkomplexe bemerkbar machen wird, dessen Ursache natürlich sehr verschieden sein kann und dessen tatsächliches Bestehen von uns erst vielleicht aus sekundären oder gar tertiären Wirkungen geschlossen werden kann.

Zusammenfassend werden wir also sagen können, daß wir auch beim kranken Organismus die Möglichkeit besitzen, durch parenterale Proteinkörperzufuhr ganz allgemein auf den Organismus im Sinne einer Protoplasmaaktivierung einzuwirken, nur daß wir mit großer Wahrscheinlichkeit die Einwirkung auf besondere Organe bzw. Gewebekomplexe im Sinne des biologischen Nützlichkeitsprinzipes hervortreten sehen werden.

Hinsichtlich der Einwirkung auf das Fieber können wir uns vorstellen, daß wir durch Einverleibung von Proteinkörpern in den kranken Organismus ähnlich wie bei der „spezifischen“ Anaphylaxie alle Möglichkeiten von Temperatursteigerung bis zum plötzlichen Temperatursturz hervorrufen können.

Bezüglich der Einwirkung auf akute Infektionen ist es denkbar, daß es durch eine rechtzeitige Serum- bzw. Proteinkörperzufuhr möglich sein könnte, ja müßte, den Organismus in seiner natürlichen Abwehrleistung zu unterstützen und im günstigsten Falle zu einer Höchstgrenze der Leistungsfähigkeit zu bringen, bevor die Ausbreitung und Giftbildung der Krankheitserreger

übermächtig geworden ist, womit wir dann das Optimum für den Körper im Kampfe gegen ein eingedrungenes Virus bzw. dessen lähmenden Spaltprodukte erreicht hätten.

Die Veränderungen des Blutes durch Eiweißspaltprodukte lassen auch beim kranken Organismus die Wahrscheinlichkeit der Einwirkung im Sinne einer Fernblutstillung zu, nur werden wieder, z. B. besonders bei Lebererkrankungen, andere Gewebekomplexe in erster Linie beteiligt sein, als beim gesunden Organismus oder einem kranken Organismus mit normaler Funktion der Leberzellen.

Leider ist die parenterale Proteinkörperzufuhr nicht nur als unterstützende Maßnahme anzusehen, sondern auch als hemmende, indem sie zu funktionellen wie anatomischen Organveränderungen führen kann. Eine Erklärung hierfür liefert das Arndt-Schulze'sche Gesetz, nämlich, daß unser Eingriff einen zu starken Reiz bedeuten kann und zwar entweder absolut, d. h. als solcher oder relativ, indem wir die stets variable Komponente, das jeweilige Objekt der Reizung, d. h. den gespritzten Organismus nicht vor der Injektion stets richtig einschätzen können. —

2. Auf einen besonderen Faktor müssen wir unser Augenmerk noch richten, das ist die „elektive“ Wirkung von Eiweißkörpern auf erkrankte Gewebepartien.

Ausgehend von der Beobachtung, daß bei der „spezifischen“ Therapie, insbesondere bei der Tuberkulose- und der Vakzinebehandlung, am entzündlich erkrankten Herde Lokalreaktionen, insbesondere Hyperämie und Transsudation, sich einstellen, bildete sich die Vorstellung, daß wir es hier mit einer spezifischen Herdreaktion zu tun hätten, die als spezifische „lokale Anaphylaxie“ gedeutet wurde. Es entstünden nach dieser Auffassung dann am Entzündungsherde entsprechende „Sensibilisine“ im Überschuß, die imstande wären, mit eingeführter spezifischer Vakzine ein unspezifisches wirksames Abbauprodukt zu erzeugen, das dann die Ursache für Fieber, Vasodilatation und Leukozytose abgäbe. Diese Erklärung hat wohl manches für sich, ist aber nur speziell, d. h. spezifisch gedacht. Wir brauchen aber eine andere Vorstellung, die uns das Verständnis der lokalen Wirkung auch für unspezifische Proteinkörper erklärt, z. B. eine Erklärung abgibt, für die durch Beobachtungen gestützte Behauptung von Matthes (165), daß er alle Effekte des Tuberkulins auch mit Deuteroalbumosen hervorrufen könne, oder die von A. Mayer (168), der durch Einverleibung von Typhusvakzine ein Aufflammen eines tuberkulösen Prozesses im Sinne einer Herdreaktion feststellte, desgleichen die Verstärkung eines entzündlichen Prozesses bei Bubonen, Gonorrhöe und ähnlichen Affektionen, von denen Weiß, Müller (180) und andere berichten.

Bier (26) hebt neuerdings den Gedankengang Hugo Schultzs hervor, der besagt: ein krankes Organ verhält sich gegen Reize ganz anders als ein gesundes und ein chronisch entzündetes ganz anders als ein akut entzündetes, und spricht davon, daß der „Entzündungsherd eine erhöhte Reizbarkeit zeige¹⁾“.

¹⁾ Lindig vergleicht neuerdings (Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 21, S. 585) den gesunden Menschen bezüglich des Tonus seiner Zellen mit einem sich in mittlerer Spannung befindlichen Bogen, dem ziemlich viel zugemutet werden kann, ehe er überspannt wird. Er erblickt die „Lokalreaktion“ darin, daß die Zellen am Krankheitsherde, deren Tätigkeit sehr stark belastet ist, sich im Zustande erhöhter Erregung befinden und durch einen durch

Ich glaube, so dürfen wir diese Formel nicht hinnehmen, worauf ich ja schon oben hingewiesen habe, sondern wir müssen scharf betonen, daß es kein krankes Organ gibt, sondern nur einen kranken bzw. gestörten Organismus mit lokaler Gewebskrankung und daß auf jeden Reiz der Gesamtorganismus reagiert und zwar der kranke bzw. gestörte Organismus, wie ich es oben ausdrückte, nach dem biologischen Nützlichkeitsprinzip, d. h. der Organismus mobilisiert von sich aus in äußerst zweckmäßiger Weise von allen ihm zu Gebote stehenden Abwehrkräften gerade die, welche er — ich möchte fast sagen instinktiv — als die nützlichsten hält, und schraubt, falls erforderlich, alle anderen nicht unbedingt notwendigen Zellverrichtungen auf das möglichste Mindestmaß zurück (unterstützende Maßnahmen des natürlichen Schonungsbestrebens durch therapeutische Ruhigstellung). Wir können dies auch anders ausdrücken: der erkrankte Organismus konzentriert die ihm innewohnende Gesamtenergie zur Bekämpfung des „Störenfriedes“, des „Lokalherdes“ und läßt dort in erhöhtem Maße die Kräfte walten und die Funktionen verrichten, die wir unter dem Begriff „Heilentzündung“ verstehen.

Eine Stütze für meine Anschauung des biologischen Nützlichkeitsprinzips, z. B. für die Infektionskrankheiten, liefert E. F. Müller (183), wenn er sagt, der Organismus stellt von sich aus die Spezifität seiner Abwehr nach dem praktisch abzuwehrenden Infektionsstoff ein, unbeeinflusst durch die Spezifität des künstlich zugeführten Antigens.

Die Wichtigkeit der Auffassung der Allgemeinwirkung auch beim erkrankten Organismus betont auch Reese (219), wenn er meint, daß die parenterale Einverleibung, z. B. von Aolan, lediglich auf ein biologisch arbeitendes Zentralorgan ¹⁾ der Körperwiderstandskraft wirkt und so imstande ist, willkürlich Abwehrstoffe im Organismus in Bewegung zu setzen, die dann selbständig an den erkrankten Partien erscheinen und an der deutlichen Entzündungsvermehrung sichtbar werden.

Daß natürlich ein erkrankter Organismus mit einem chronischen Entzündungsherd nicht auf dieselben Reize reagieren muß wie ein kranker mit einem akuten Entzündungsherd ist selbstverständlich und schon dadurch erklärlich, daß für den ersten keine augenblickliche Allgemeingefahr mehr besteht, er gewissermaßen schon einen Teil früher geschonter Kräfte wieder freigegeben hat. Hieraus ergibt sich für den Therapeuten die Pflicht, nicht nur die „Entzündungsbereitschaft“ des Lokalherdes, sondern ganz besonders die „Heilbereitschaft des Gesamtorganismus“ richtig abzuwägen. Denn wenn z. B. im Organismus mehrere ätiologisch verschiedenartige Krankheitsherde sind, so wird man sich wohlweislich überlegen müssen, daß wir therapeutisch nicht einen Reiz setzen, der in seinen Auswirkungen für den einen geradezu

parenterale Kaseosanzufuhr ausgelösten Reizganzes anders ansprechen als die minder erregten Zellverbände: Die Kaseosanthherapie dürfte daher als die Therapie der zellulären Spannungserregung bezeichnet werden. (Diese „Spannungserregung“ kann durch jeden richtig dosierten Reiz erzeugt werden und nicht nur durch Kaseosan. Daher besagt diese „Therapie“ nichts Neues. Anm. des Verfassers.)

¹⁾ Gemeint kann damit natürlich nicht sein ein „Regulationszentrum“, wie wir es für den Wärmehaushalt, z. B. im Gehirn, annehmen, sondern die Summe aller Zellen ist das „Zentralorgan“, das wahrscheinlich in erster Linie durch das endokrine Drüsensystem reguliert wird.

unerwünscht ist; wir werden uns hüten, einen chronisch tuberkulösen Herd, z. B. in der Lunge, wieder in einen „akuten“ zu verwandeln.

Von den Velden (299) brachte ähnliche Vorstellungen als erster etwa in folgender Form. Ähnlich, wie wir unter pathologischen Verhältnissen eine andere Verteilung von Arzneistoffen im Körper bekommen, so können wir uns die Anschauung bilden, daß sich die Topographie der Wirkungszentren der parenteralen Eiweißkörperzufuhr bei Vorhandensein von erkrankten Gewebepartien verschiebt, gleichsam als ob eine Bevorzugung dieser Partien stattfände oder der Hauptangriff der Abwehrmaßregeln des Körpers auf die erkrankten Stellen auf diesen „Fremdkörper“ im Organismus konzentriert werde. Wir müssen und können annehmen, daß am Krankheitsherde eine besondere Aktivierung fermentativer Potenzen auftritt, die ihrerseits die Ursache abgeben für einen vermehrten Abbau von Eiweiß (abbauende Leukozytenwirkung) und demgemäß für ein erhöhtes Auftreten von Eiweißspaltprodukten, die wiederum der Anlaß werden zu vasomotorischen Reaktionen, z. B. Gefäßerweiterung, Veränderung des lokalen Blut- und Lymphstromes, insbesondere Stauung, die ihrerseits durch mannigfache veränderte Verhältnisse, wie oben angedeutet, hervorgerufen sein kann. Die Ursache für die Stauung könnte, wie gesagt, in einer Änderung der Blutbeschaffenheit selber liegen als auch, und das ist sicher, in einer Änderung der Gefäßwände. Nehmen wir an, daß tatsächlich durch die Eiweißspaltprodukte „am Ort der Entstehung“ am lokalen Herde eine Vasodilatation ausgeübt würde, so würde die Wirkung dieser Dilatation sehr verschieden sein, je nachdem leidlich gesunde Gefäße oder schwer entzündlich veränderte Gefäße erregt werden. Im letzten Falle könnten wir uns vorstellen, daß es dann zur Herabsetzung der Permeabilität der Gefäße kommt und damit zur stärkeren Transsudation, wemgleich auch berücksichtigt werden muß, daß die geringere Dichtung der Kittsubstanz auch durch die proteolytische Fermentwirkung gestört sein könnte.

Döllken (65) führt diese Herdreaktion auf eine neurotoxische Wirkung zurück, indem er eine besondere Erregung der sensiblen Nerven des Entzündungsherdes annimmt. Er unterscheidet zwischen positiver und negativer Herdreaktion und spricht von positiver Reaktion, wenn die Entzündungsprodukte stärker geworden sind und damit auch der Entzündungsschmerz und wenn nach einiger Zeit alle Erscheinungen nachlassen; negativ ist für ihn die Reaktion, wenn ohne lokale Verstärkung der Entzündungsfaktoren (Schwellung und Rötung) die Schmerzen mit dem Auftreten der Allgemeinerscheinungen schwinden, um nachher in verminderter Stärke wiederzukehren.

Für ihn ist die positive Reaktion bedingt durch Reizung der sensiblen Nerven und Gefäßnerven, die negative durch Lähmung der sensiblen Nerven des Herdes.

Döllken, der die wesentliche Bedeutung der Vakzine und Proteinkörper nicht in der allgemeinen, sondern in der ausgesprochenen elektiven Wirkung auf die Körperorgane sieht, hat bezüglich der Lokalreaktion noch die Ansicht, daß qualitativ ein großer Unterschied zwischen den einzelnen Körpern, wie Vakzine, Heterovakzine, Eiweißkörpern besteht, und führt als Argument an, daß nach seinen Beobachtungen Heterovakzine im Gegensatz zu den eigentlichen Eiweißkörpern auf entzündliche Prozesse gar nicht oder doch nur mit beschränkter Auswahl direkt und nachhaltig einwirken. Demgegenüber steht aber z. B.

die Beobachtung von A. Mayer, der mit Typhusvakzine in 77% seiner Fälle eine Herdreaktion bei Lungentuberkulose mit Zunahme des Auswurfes, des Eiweißgehalts des Sputums manchmal sogar einen positiven Bazillenbefund feststellen konnte. Für Döllken erstreckt sich die Wirkung der Heterovakzine in erster Linie auf die Organe, die vorzugsweise von den betreffenden Bakterien angegriffen werden, während für ihn die eigentlichen Proteinkörper und besonders die Milch eine Vielheit von zellulären Reaktionen auslösen, wengleich auch die Wirkung immer ausgesprochen elektiv ist.

Ob dem wirklich so ist, ist vorderhand noch nicht zu entscheiden, denn es fehlt uns noch, worauf auch Weichardt besonders wieder hingewiesen hat, an wohlausgearbeiteten Maßmethoden, um die einzelnen Körper beim gesunden schon in ihrer Wirkung auf die einzelnen Organe bzw. Organfunktionen miteinander zu vergleichen; wieviel schwieriger liegen da erst die Verhältnisse beim erkrankten Organismus.

Von einer anderen Seite können wir die Vorstellung, daß die Wirkungszentren sich nach den erkrankten Gewebspartien hin verschöben, bzw. hingeleitet würden, noch beleuchten, nämlich, daß es durch parenterale Proteinkörperzufuhr zu diagnostischen Zwecken möglich sein müßte, einmal das Vorhandensein von erkrankten Gewebspartien oder besser gesagt einer lokal betonten Umstimmung des Organismus, oder sagen wir eine Konstitutionsanomalie festzustellen und den Sitz der Veränderung dieses lokalen Reaktionsvermögens aufzudecken.

Und schließlich bietet sich uns vom therapeutischen Gesichtspunkte nach obigen Vorstellungen die Möglichkeit, eine Allgemein- wie insbesondere eine Herdreaktion durch Proteinkörper hervorzurufen und durch gleichzeitige Einverleibung von organo- oder ätiotrop wirkenden pharmakologischen Mitteln, d. h. also durch eine kombinierte Therapie in mancher Hinsicht Erfolge zu erzielen.

Halten wir also vorläufig daran fest, daß wir ganz allgemein durch parenterale Proteinkörperzufuhr bei pathologisch verändertem Gewebe sehr oft eine ausgesprochene Lokalreaktion erwarten können, die zur schnelleren Einschmelzung und Abstoßung der erkrankten Gewebspartien führen kann. Therapeutisch sind also sowohl durch direkte Einwirkung der Proteinkörper wie in Verbindung mit der kombinierten Therapie erfolgversprechende Resultate denkbar, wie gleichfalls eine Eiweißkörpereinverleibung zu diagnostischen Zwecken wichtige Anhaltspunkte über das Vorhandensein und den Sitz erkrankter Gewebspartien wie über das Vorhandensein von Konstitutionsanomalien geben kann.

C. Tierexperimentelle Tatsachen.

Welche tierexperimentellen Tatsachen können nun unsere bisher vorgebrachten Anschauungen stützen bzw. vielleicht erschüttern?

Wenn wir uns ein Bild machen wollen von der Wirkungsweise so verschiedener Eiweißkörper, wie z. B. Serum, Vakzine, Albumosen und der Milch, so ist es selbstverständlich klar, daß wir sowohl bei Tierversuchen wie klinischen Experimenten sehr oft verschiedene Resultate bekommen werden. Denn wie sind doch die einzelnen Körper verschieden, abgesehen von anderen Momenten, mit denen

wir bei unseren Versuchen rechnen müssen, z. B. Ernährungszustand, Konstitution usw. der Versuchsobjekte. Nehmen wir nur die Milch heraus, was für ein Gemisch haben wir hier bei unseren Versuchen und wem wollen wir die Wirkung, die wir erzielen, hauptsächlich zuschreiben?

Welche Beleuchtung erfährt z. B. die Milchinjektion, wenn wir an die interessanten Versuche Starckensteins (265) denken, der zeigen konnte, daß mit Milch vorbehandelte Tiere einer Phenoldosis sehr schnell erliegen, da das lipoid-lösliche Phenol dadurch schneller an die Orte seiner Wirksamkeit treten kann, während mit Atophan vorbehandelte Tiere die doppelte der toxischen Dosis glatt vertrugen. Reiter (226) hat sich denn auch sehr gegen die Verwendung der Milch ausgesprochen, trotzdem werden wir sehen, wie oft sie angewandt wurde und mit welchem „gutem Erfolg“, wobei wir sicher sein können, daß die negativen Resultate nicht alle publiziert worden sind. Die Milchinjektion ist eben eine Modetherapie geworden. Lindig (144) glaubt in dem Eiweißstoff der Milch, dem Kasein, den wirksamen Faktor sehen zu müssen und läßt die beiden anderen Partialantigene, das Lipoid und das Fett unberücksichtigt. E. F. Müller (182) widerspricht der Anschauung Lindigs von der hauptsächlich wirkenden Wirkung des Kaseins, denn kaseinfreie Eiweißmilch („Milchserum“ von Beiersdorf, Hamburg) hatte im Prinzip ähnliche Effekte wie Milch. Es handelt sich also bei der parenteralen Zufuhr von Milch oder deren Bestandteile nach ihm nicht um eine spezifische Wirkung bestimmter Faktoren, sondern um einen Fremdkörperreiz.

Wir haben schon oben gesagt, daß die Dosis und die Applikationsweise auch von ausschlaggebender Bedeutung sein wird. Wollen wir aber — und darauf kommt es doch an — die Wirkungsweise der einzelnen Körper kennen lernen, so ist es wichtig tiefer in das Wesen, in die Natur der Eiweißspaltprodukte einzudringen.

Hier verdanken wir es wieder Weichardt (306), der zielbewußt an dem einmal gefaßten Gedanken dem Verständnisse der Protoplasmaaktivierung durch Eiweißkörper näher zu kommen, festgehalten hat und durch systematische Untersuchungen den Nachweis seiner früheren theoretischen Erwägungen zu erbringen versucht.

Schon 1905 hatte Weichardt (303) in seinen serologischen Studien über Leistungssteigerungen bei Mäusen durch Eiweißspaltprodukte berichtet und diese mit Hilfe der Gastroknemiuszuckungskurve nachgewiesen; für isolierte Organe zeigte Popielski (212) 1909 beim Warmblüterherzen die anregende Wirkung, für Froschherzen konnte Weichardt (308) dies 1915 mit seinen schönen Kurven darlegen, der auch im gleichen Jahre die Steigerung der Milchdrüsenfunktion von lange nicht belegten Ziegen durch Eiweißspaltprodukte nachweisen konnte.

Wir sehen also, daß es ein großer Fortschritt wäre, wenn wir an Stelle der so variablen Eiweißkörperträger (Serum, Vakzine, Milch) Eiweißspaltprodukte von genauer Konstitution, wie sie als Zwischenstufen bei der parenteralen Verdauung auftreten, gut dosierbar anwenden könnten.

Von diesem Gedanken ausgehend, haben Weichardt und Schittenhelm (309) nachstehendes Schema der Aufspaltung der Eiweißkörper aufgestellt und damit als erste systematische und gut verwertbare Tierexperimente angestellt. Ihre Versuche zeigten allgemein, daß die zusammengesetzten Eiweiß-

körper relativ ungiftig sind, dagegen war die Eiweißkomponente der zusammengesetzten Proteine (Histon, Globin, Protamin) im Gegensatz zu den einfachen Proteinen (Kasein, Eieralbumin usw.) sehr giftig.

Natives Eiweiß.		
einfaches unwirksam	zusammengesetztes unwirksam	
Hochmolekulare schwerdialysable Spaltprodukte von Antigencharakter	Diaminosäurereiche Paarlinge (Histone, Protamine)	wirksam
Dialysierbare Spaltprodukte von geringerer Molekulargröße	Niedere Spaltprodukte (Protone)	wenig wirksam
Monoaminosäure- reiche wenig wirksam Monoamine etc. wirksam	Diaminosäurereiche (Kyrine) wirksam Diamine etc. wirksam	

Die Tierexperimente, auf die schließlich ja unsere ganzen Anschauungen von dem parenteralen Eiweißkörperabbau beruhen, sind von Abderhalden (1) und seiner Schule gemacht worden. Abderhalden und Pinkussohn (2) konnte nachweisen, daß nach parenteraler Zufuhr von Eiweißkörpern im Blute peptolytische Fermente auftreten, auch bei Zufuhr von Albumosen und Pepton, die nicht Antigencharakter besitzen, also keine spezifische Anaphylaxie erzeugen können. Diese Fermente spalten nicht nur das Eiweiß, sondern unspezifisch alle möglichen Eiweißsubstrate.

E. P. Pick und Hashimoto (207) zeigten, daß bei Meerschweinchen durch die parenterale Zufuhr von Pferdeserum in einer Menge von 0,001 ccm (= 0,3 g für den Menschen) innerhalb von 14 Tagen in der Leber der Stickstoff der in koagulablen Eiweißkörpern auf 20—24% des Gesamtstickstoffes steigt, während er normal nur 6—9% beträgt. Noch nach 68 Tagen ist der vermehrte Eiweißabbau in der Leber nachweisbar. Es muß sich dabei also in der Hauptsache um den Abbau des körpereigenen Eiweißes handeln, denn die zerfallene Eiweißmenge ist vieltausendmal größer als die eingeführte artfremde. Auf derart eingreifender Beeinflussung des interzellulären Stoffwechsels schon durch ganz kleine Dosen beruht also wahrscheinlich auch die therapeutische Wirkung, die wir im allgemeinen nach Injektion von artfremdem Eiweiß auftreten sehen.

Welche Tierexperimente haben wir nun betreffend der Einwirkung von Eiweiß und dessen Spaltprodukte auf das Fieber?

Fieber.

Gamaléia (91) stellte 1888 als einer der ersten exakte Untersuchungen an über die Einwirkung parenteral einverleibter Bakterienproteinen und konnte schon damals einen Parallelismus zwischen den mit diesen erzeugten Fieber und der fortschreitenden Verdauung der Bakterienproteine feststellen. In Deutschland machte Buchner (44) auf Grund seiner Experimente die wichtige Beobachtung, daß hinsichtlich der Temperatur sich ein auffallender Unterschied zeigte, ob ein Tier schon vorbehandelt war oder nicht, insbesondere wies er deutlich darauf hin, daß, wenn bei einem tuberkulös infizierten Tiere, wie er zeigen konnte, die neuerliche Injektion mit Tuberkelbazillen anders wirke als bei einem gesunden Tiere, die Gewebe sich eben in einem anderen Zustande, dem der

„latenten Reizung“, befinden müßten. Krehl und Matthes (139) stellten weitere Versuche an und erster fand, daß durch die Injektion von Eiweiß verschiedener Herkunft und dessen Spaltprodukte, wie Albumosen und Pepton, Fieber hervorgerufen würde und zwar werde durch wiederholte Injektionen höheres Fieber bewirkt.

Weichardt, Schittenhelm und Hartmann (306) gingen nun planmäßig vor und untersuchten die verschiedenen Eiweißarten, bzw. Spaltprodukte und fanden:

A. für tierisches Eiweiß und dessen Spaltprodukte bei Kaninchen und Hunden.

I. Für Eiereiweiß bei erstmaliger Injektion von kleinen Dosen, wenn überhaupt, nur geringe Reaktionen, sahen aber bei den höchsten Dosen (80 ccm) nur Temperaturerhöhung, nie Temperatursturz. Bei Reinjektion wurde die Temperatursteigerung stärker; bei Kaninchen wurde nie ein ausgesprochener anaphylaktischer Temperatursturz gesehen, wohl aber bei Hunden, aber auch nur dann, wenn die erste Injektion klein und nach einer gewissen Zeit eine verhältnismäßig große Dosis injiziert wurde. Wurde aber bei den Wiederholungsdosen eine allmähliche Steigerung vorgenommen, so erfolgte nur geringe Steigerung der Temperatur. Auf Grund ihrer Versuche lehnten sie es damals ab, daß der Temperatursturz das alleinige Kriterium der Anaphylaxie darstelle und betonten, daß die Qualität der gebildeten Eiweißgifte beim aktiv anaphylaktischen Tiere ausschlaggebend sei, desgleichen sei die Verteilung ihrer lokalen Wirkung von Wichtigkeit.

Anders wirkt die Injektion von Eiweißspaltprodukten von

II. Pepton und Aminosäuren. Hierüber hatten die früheren Untersuchungen von Ott und Colmar und Krehl auf die Körpertemperatur keine einheitlichen Resultate ergeben; jetzt konnte von den oben genannten Autoren gezeigt werden, daß kleine Dosen bei Kaninchen geringe Temperatursteigerung hervorriefen; größere Dosen aber Krämpfe und schließlich den Tod verursachten. Beim Hunde führten kleine Dosen (4,0 g) nur zu leichten Temperatursteigerungen, während größere (10—15,0 g) recht erhebliche Temperatursteigerungen hervorriefen.

Die Tierversuche mit der Eiweißkomponente der zusammengesetzten Proteine (Histon, Globin usw.) ergab, soweit die Tiere am Leben blieben, meist wenige Minuten nach der Injektion Temperaturabfall. Nach Verlauf von weiteren 10 Minuten Temperatursteigerung wenig über die Norm.

Was für tierisches Eiweiß beobachtet wurde konnte auch für arteigenes Eiweiß nachgewiesen werden.

B. Bakterienprotein. Zwischen dem tierischen Eiweiß und dem Bakterieneiweiß bestehen hinsichtlich der Wirkung auf die Temperatur große Unterschiede. Die Dosen von Bakterienprotein, die schon mit absoluter Sicherheit hohe Steigerungen hervorrufen, sind mit Tiereiweiß und dessen Spaltprodukten absolut unwirksam. Bei den Versuchen mit Typhusbazillen zeigte sich als Charakteristikum erst eine kleine Steigerung oder Senkung, dann nach etwa 2 Stunden eine plötzliche gewaltige Steigerung, bis nach einigen Stunden die normale Temperatur wieder erreicht war. Das Koliprotein ruft dagegen, wenn die entsprechend große Dosis angewandt wurde, sofort Temperaturerhöhung hervor.

Weichardt arbeitete weiter und konnte 1915 berichten, daß es ihm gelungen war, durch vorsichtige Aufspaltung von Eiweiß Produkte herzustellen, die er durch Dialyse von niedermolekularen Substanzen reinigte und Tieren injizierte. Dabei zeigte es sich, daß die Spaltprodukte in geringer Dosis injiziert hochgradig protoplasmaaktivierend wirkten, dagegen in größeren Mengen Tieren einverleibt das charakteristische Bild des anaphylaktischen Schocks mit Temperatursturz usw. hervorriefen.

Welche klinisch-experimentellen Erfahrungen stehen bezüglich der Einwirkung auf das Fieber diesen Tatsachen gegenüber?

Selbstverständlich werden wir auch beim gesunden menschlichen Organismus eine Temperatursteigerung bei parenteraler Eiweißeinverleibung finden, z. B. wie bekannt, bei einem stärkeren aseptischen Bluterguß. Wichtiger aber und das beweisen die vielfachen Untersuchungen, schien den Ärzten eine Beeinflussung der erhöhten Temperatur beim kranken Organismus; fast möchte man geneigt sein zu sagen, sie konzentrierten ihr Augenmerk zu sehr auf dies eine Moment der parenteralen Proteinkörpertherapie und übersahen beim Fehlen einer günstigen Einwirkung auf die Temperatur andere wichtige Faktoren der Protoplasmaaktivierung und umgekehrt, wenn die Einwirkung auf den Gesamtverlauf der Krankheit nicht ihren Hoffnungen und Wünschen entsprach, so wurde der doch zumeist beobachteten, wenn auch nicht gerade krisenhaft abfallenden Temperatur nicht allzu großer Wert beigemessen, trotzdem die Erniedrigung doch anzeigte, daß der kranke Körper noch Reaktionskraft genug besitze.

Groß ist die Literatur der klinischen Beobachtungen der parenteral einverleibten Eiweißkörper auf die Temperatur des Fiebernden und hier sind besonders wieder beim Typhus, dann aber auch beim Scharlach und der Pneumonie Erfahrungen gesammelt worden; wenngleich auch die Einwirkung auf die Temperatur nicht im Vordergrund stand, so sind die Beobachtungen trotzdem sehr lehrreich.

Normalserum (N.-S.) verwandten Moog (175) und Rehder (220) beim Scharlach und erster, der das Serum intravenös injizierte, berichtet, daß bei allen seinen 25 Fällen eine auffallend günstige Beeinflussung der Temperatur zu beobachten war, die nach 2—4 Stunden kritisch abfiel (5 Fälle) oder nach 12—16 Stunden ihren tiefsten Punkt erreichte; auch beim Pferdeserum (P.-S.) konnte er über die gleiche Wirkung berichten. Rehder sah bei seinen 13 Fällen auch regelmäßig einen Temperaturabfall. Reiß und Herz (224), Reiß und Jungmann (223) verwandten bei ihren Scharlachfällen Normalserum und Mischungen von Normal- und Rekonvaleszentenserum (R.-S.), auch sie berichten über die günstige Beeinflussung der Temperatur. Schultz (255) verwandte N.-S., R.-S. und Mischungen beider und berichtete hinsichtlich der Temperatureinwirkung im Sinne einer Erniedrigung in fast allen Fällen und zwar fand er die Sera in diesem Punkt ziemlich gleichwertig. Päßler (196) fand bei der Behandlung von 24 Pneumonien mit 39 Injektionen von Römerschem Pneumokokkenserum sehr häufig, in 70% der Fälle, meist nach 6—12 Stunden, deutliche Temperatursenkungen und in 54% davon durchschnittlich um 2,7°, einen Effekt, den er damals auf „Spezifika“ bezog, was mir allerdings noch sehr fraglich erscheint. Von den Velden (296), der diese Senkung nach 6—12 Stunden schwerlich in direktem Zusammenhang mit der Injektion gesetzt sehen

wollte und hienwies, daß diese Temperaturerniedrigungen vielleicht sekundär ausgelöst seien, z. B. durch Einwirkung des artfremden Serums auf das Knochenmark (Rolly), stellte als erster exakte Serien- und Kontrollversuche an. Er injizierte bei kruppösen Pneumonien in der Hauptsache einwandfreies art-eigenes Serum intravenös und konnte durch genaue systematische Messungen Temperatursenkungen schon $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Injektion feststellen. Die von vielen Autoren, so auch von ihm beobachteten, meist nach 6—8 Stunden auftretenden Temperatursenkungen sind selbstverständlich auch eine Folge der Seruminjektion, mögen sie auch, woran wahrscheinlich nicht zu zweifeln ist, sekundär veranlaßt sein. Diese Temperaturerniedrigung findet, wie wir nachher bei der Einwirkung auf das Blut zeigen können, ein Analogon in der Verstärkung der einen Komponente bei der Blutgerinnung.

Systematische klinische Versuche der Einwirkung von Vakzine auf den fiebernden Organismus sind, soweit mir bis jetzt bekannt, noch nicht gemacht worden, Angaben über Einzelbeobachtungen finden sich reichlich. So berichtet Kraus (135), daß nach intravenöser Injektion von Kolibazillen beim Typhus dieselben Erscheinungen auftreten wie bei der Injektion von Typhusbazillen: nämlich erst Temperaturanstieg und dann Senkung zur Norm, eine Beobachtung, die mit den Angaben von Weichardt und seinen Mitarbeitern übereinstimmt. Päßler, der diese Beobachtung auch in manchen seiner Pneumoniefälle machte, hielt die Temperatursteigerung nur für eine Zufälligkeit. Lüdtkke (155) sah bei der Behandlung von 22 Typhusfällen bei 7 kritische Entfieberung sofort nach der Injektion, von denen 5 mit Deuteroalbumosen, die anderen 2 mit Kolivakzine injiziert waren. In weiteren 3 Fällen zeigte sich eine rasch absinkende Temperaturkurve, die in 2—3 Tagen nach der Einspritzung die Norm erreicht hatte; bei weiteren 9 Fällen verlief der lytische Temperaturabfall allmählich im Verlauf von 9—11 Tagen (11 Tage nur in einem Fall). Nur in 3 Fällen, die mit Kolivakzine behandelt waren, wurde keine Beeinflussung der Temperatur gesehen. Auch hier wird hinsichtlich der Temperatur genauer berichtet, daß in der Regel $\frac{1}{2}$ Stunde nach der intravenösen Injektion ein Schüttelfrost auftrat, dem nach $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ Stunde ein schneller Temperaturanstieg um 1—2— $2\frac{1}{2}$ ° C folgte. Nach Ablauf von meist 4—8 Stunden erfolgte dann ein tiefes Absinken der Temperatur. Lüdtkke schloß aus anderen Beobachtungen, daß die Entfieberung nicht auf eine stärkere oder schnellere Antikörperbildung zurückgeführt werden könne.

Für die pyrogenetische Wirkung der Milch sind besonders von Saxl (237) beim Typhus, von Schmidt (248), Schmidt und Kaznelson (249), sowie von Müller (178) Beobachtungen gesammelt worden.

Saxl, der eine Parallele zieht zwischen der Vakzine- und der Milchwirkung auf das Fieber, spricht im Gegensatz zu der Wirkung der Hydrotherapie und des Pyramidons auf das Fieber von der durch die Hyperpyrese erzeugten Antipyrese.

2 Etappen der Einwirkung auf den den Wärmehaushalt regulierenden Zentralapparat bei der intramuskulären Milchinjektion unterscheidet er: Die erste ist die Fiebersteigerung, die er in fast allen Fällen beobachtete und die 2—3 Tage anhielt; die 2. ist der Fieberabfall, der nur in einem Teil der Fälle auftrat. Bezüglich der Höhe des Fieberanstieges unterscheidet er 2 Typen: 1. den stabilen Typhus mit Temperatursteigerungen von $\frac{1}{2}$ —1°, der sich besonders bei Ge-

sunden und einzelnen leicht, mittel- und hochfiebernden Kranken zeigte, unter dem sich fast sämtliche Krankheitsgruppen befanden, 2. den labilen Typhus, der bei Gesunden nie auftrat, dagegen bei vielen Fiebernden mit interkurrentem Fiebercharakter und besonders beim Typhus.

Saxl glaubt, daß die günstige Einwirkung der intramuskulären Milchinjektion bei seinen Typhusfällen — von 30 Fällen (26 Typh. und 4 Paratyph.) wurden 14 unter kritischer Entfieberung glatt geheilt, weitere 15 Fälle mit Ausnahme der Zeit der Komplikationen (3 Fälle) zeigten bei jeder Injektion deutliche Fiebersenkung — als Wirkung der Hyperthermie aufzufassen sei, indem er sich auf Arbeiten von Kast (123), Löwy und Richter und Lüdtkke (154) stützt, daß „durch eine Temperatursteigerung in mäßigen Grenzen die Produktion der Schutzstoffe und die Tätigkeit der Leukozyten günstig beeinflusst werde“. — Ein Zusammenhang zwischen der Größe der Hyperpyrese, die der erzielten Antipyrese vorausgeht, und der Fiebersenkung ließ sich allgemein nicht erkennen.

Das Fieber ist, wie wir jetzt wissen, eben nur ein Symptom einer allgemeinen Wirkung.

Interessant sind noch die neueren Mitteilungen von R. Schmidt (250), der beobachtete, daß bei Kranken, die an Stoffwechselstörungen leiden, z. B. Diabetes und Magenkarzinom, ein stark herabgesetztes pyrogenetisches Reaktionsvermögen nach Injektionen von Milch auftritt.

Zusammenfassend können wir also sagen: Das Fieber ist, wie wir jetzt mit Sicherheit annehmen können, nur ein Teil der durch Eiweißspaltprodukte hervorgerufenen Allgemeinwirkungen. Es läßt sich beim gesunden Organismus sowohl mit gewöhnlichem wie mit Bakterieneiweiß hervorrufen, doch ist das Bakterienprotein in bedeutend geringerer Dosis wirksam. Die direkte Einverleibung von Eiweißspaltprodukten ruft in geringerer Dosis gleichfalls Temperatursteigerung, in größerer Menge aber Temperatursturz hervor.

Der fiebernde Organismus reagiert im allgemeinen auf Proteinkörperzufuhr sofort mit Temperaturerniedrigung. Bei Milch- und Bakterienzufuhr tritt anscheinend erst eine Temperaturerhöhung, dann Abfall auf. Das Bakterieneiweiß ist wieder bedeutend wirksamer, wie ebenso die intravenöse Applikationsweise gegenüber der subkutanen und intramuskulären. Anscheinend erfolgt nach kurzer Zeit ($\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stunde) erst eine Temperatursenkung (direkte Wirkung), dann nach 6—12 Stunden eine zweite Senkung, höchstwahrscheinlich sekundärer Art. Kranke mit starken Stoffwechselstörungen (Diabetes mellitus, Karzinom) zeigen wahrscheinlich infolge gehäuften Auftretens oder wegen besonders wirksamer körpereigenen Eiweißspaltprodukte keine oder nur eine ganz geringe Reaktion bezüglich der Temperatureinwirkung. —

Welchen Einfluß hat nun die parenterale Proteinkörperzufuhr auf das Blut?

Zu Beginn der Immunitätsforschung ist nur zu häufig auf eine Änderung des Blutbildes nach dem Auftreten einer Leukozytose hin geachtet worden, waren doch für viele die weißen Blutkörperchen die Träger der Immunitätsvorgänge.

Tierexperimente über eine Veränderung des Blutbildes liegen wenig vor.

Ogata (192) fand, als er tierexperimentell die Frage nach der Herkunft der Blutplättchen entscheiden wollte, bei Kaninchen nach Staphylokokkeninjektion eine Vermehrung der Blutplättchen parallel mit der Vermehrung der

Knochenmarksriesenzellen und reichlicher Abschnürung von Blutplättchen. Die einzigen, die wieder systematische Untersuchungen über den Einfluß parenteral verabreichter Proteinsubstanzen verschiedenster Herkunft auf das Blutbild anstellten, waren Weichardt (306) und seine Mitarbeiter.

Sie fanden nach erstmaliger Injektion von genuinem Eiweiß (Wittepepton) nur eine leichte Leukopenie, der eine mäßige Leukozytose mit geringer Veränderung des Blutbildes unter Vermehrung der polynukleären folgte. Im vorbehandelten Tiere trat je nach dem Grade des anaphylaktischen Stadiums eine intensive Leukopenie auf, die bis zum Tode anhielt oder in eine Leukozytose überging. Besonders wurde eine Reizung des myeloiden Teiles des Knochenmarks beobachtet, welche sich im Auftreten von Metamyelozyten äußerte. Die Leukopenie ist eine Folge der funktionshemmenden Wirkung auf das Knochenmark, die nachfolgende Leukozytose ist als eine funktionsfördernde Wirkung (chemotaktische) auf das Knochenmark anzusehen.

Die Versuche mit Bakterieneiweiß ergaben beim Hunde intravenös injiziert mit Typhustoxin eine sofort und plötzlich einsetzende Leukopenie, die ihren tiefsten Stand nach 2—3 Stunden erreichte; bei Reinjektion war die Hypoleukozytose kürzer und geringer. Der Leukopenie folgte in beiden Fällen eine Hyperleukozytose, die meist am zweiten Tage ihren Höhepunkt erreichte und bei wiederholten Injektionen sehr stark war. An der Leukozytenschwankung waren fast nur die Zellen des myeloiden Systems beteiligt. Die Leukopenie wird nach ihrer Ansicht durch eine funktionshemmende Wirkung des Typhustoxins veranlaßt, das lymphatische System blieb ziemlich unbeeinflusst. Nach der Injektion von bakteriellem Eiweiß, wie Pepton, traten für kurze Zeit Normoblasten und Megaloblasten auf als Ausdruck einer Funktionsstörung des erythropoetischen Systems. Das Auftreten der kernhaltigen roten Blutkörperchen wird von ihnen als Zeichen der regenerativen Tätigkeit gedeutet im Gegensatz zu Nägeli, der aus dem Auftreten von Megaloblasten auf eine Insuffizienz des Knochenmarks schließt. Bei einem Hunde, der auf der Höhe der Leukozytose getötet war, zeigte die mikroskopische Untersuchung des Knochenmarks einen abnormen Reichtum an jugendlichen Zellen, wie Lympho- und Myeloblasten. Es bestand also ein deutlicher besonderer Reizzustand im Sinne einer Regeneration.

Hinsichtlich der Änderung des chemischen Verhaltens des Blutes konnte Löwy (150) einen Anstieg des Blutzuckerspiegels nach parenteraler Proteinkörperzufuhr bei Tieren nachweisen, der auf eine gesteigerte Tätigkeit der Leberzellen im Sinne einer Glykogenmobilisierung zurückzuführen sein dürfte.

Sonst sind noch über Änderungen einzelner Komponenten, die bei der Blutgerinnung eine große Rolle spielen, berichtet worden, auf die ich nachher noch zurückkommen werde.

Über die serologischen Veränderungen im Blute nach parenteraler Eiweißkörpereinverleibung liegen noch manche wichtige Einzelbeobachtungen vor.

So sah Trommsdorf (287) bei Tieren nach mäßiger Körperanstrengung Anstieg der Antikörperbildung, bei starker Arbeitsleistung der Tiere gerade das Gegenteil, eine Beobachtung, die Weichardts Befunde über die Wirkung von Eiweißspaltprodukten bestätigt. Stäubli (266) machte die interessante Mitteilung, daß er des öfteren bei Tieren ein erhebliches Ansteigen des Agglutinin gehaltes vor und kurz nach stattgehabtem Wurf von Jungen gesehen habe.

Obermeier und Pick (190) konnten bei Tieren, die $\frac{1}{4}$ Jahr lang nicht immunisiert waren, durch die Injektion von 5–10%iger Peptonlösung neue Präzipitinbildung hervorrufen. Über die Beeinflussung des opsonischen Index gegenüber Staphylokokken durch subkutane Seruminjektionen berichten Hartoch und Sirenskij (99); sie fanden bei Meerschweinchen kurz nach der Injektion eine Steigerung der die Phagozytose befördernden Serumeigenschaft und sahen hierin die Möglichkeit der Heilerfolge unspezifischer Seruminjektionen.

Systematische Tierexperimente machten in dieser Hinsicht wieder Weichardt, dieses Mal mit E. Schrader (311) zusammen; sie verwandten hauptsächlich die Deuteroalbumose, das Na. nuclein., Casein pept. und die Milch und konnten bei der Auswertung der Antikörperbildung bei typhusimmunisierten Kaninchen eine deutliche Überlegenheit der Deuteroalbumose feststellen. Aber auch bei allen anderen Körpern trat ein plötzlicher und verhältnismäßig hoher Anstieg des Agglutinintiters ein, wenngleich bei ihnen nicht die Höhe und die längere Dauer wie bei der Albumose erreicht wurde. Anders fielen die Versuche aus, wenn sie Tiere nahmen, die nicht immunisiert waren, und dem einen Deuteroalbumose, dem anderen Na. nuclein. injizierten. Hier zeigte sich kein Unterschied zwischen beiden Körpern, wenngleich auch bei beiden Tieren ein mäßiger schnell eintretender, kurz andauernder Anstieg des natürlich vorkommenden Agglutinationsspiegels erfolgte. Bei Reinjektion war die Reaktion schwächer. Gleiche Resultate ergaben sich beim Vergleich der Deuteroalbumose und der Milch.

Aus der Überlegenheit der Deuteroalbumose gegenüber dem Na. nuclein, Casein pept. und der Milch bei immunisierten Tieren, schließen die Autoren, daß die Albumosen und ähnliche Produkte, die auch nach der Injektion von unverändertem Eiweiß entstehen, einen direkten protoplasmaaktivierenden Reiz zur Antikörperbildung abgeben, während andere chemische Mittel oder physikalische Energie erst indirekt wirken, indem sich durch ihre Einwirkung aus dem Körper erst Stoffwechselprodukte bilden, die nun ihrerseits zur Protoplasmaaktivierung führen. Die Versuche von Weichardt und Schrader haben einen Vorläufer in den Kaninchenexperimenten von Conradi und Bieling (52), die zeigen konnten, daß die im Organismus durch einen vorausgegangenen Immunisierungsprozeß gebildeten spezifischen Agglutinine auch durch anders geartete Infektionserreger (Koli-, Dysenterie-, Diphtheriebazillen usw.) zur Neubildung veranlaßt werden, d. h. das Bakterienprotein wirkt auch hier unspezifisch anregend. Die Autoren wiesen daher mit Recht darauf hin, daß sich sehr leicht Fehlerquellen bei der Gruber-Widalschen Reaktion ergeben könnten, z. B. daß eine Vermehrung von Typhusagglutininen im Blutserum Ruhrkranker, die vor einiger Zeit gegen Typhus immunisiert waren, leicht mißgedeutet werden könnte.

Welche klinisch-experimentellen Tatsachen stehen diesen Beobachtungen gegenüber?

Maixner und Decastello (170), v. Dzienbowski (69) konnten nach Gelatineinjektion das Auftreten einer Leukozytose und Vermehrung der Blutplättchen feststellen. Mattko (167) fand eine Steigerung der Knochenmarksleistung, insbesondere des lymphatischen Apparates, Windesheim (321) nach mehrmaligen intraglutäalen Injektionen von frischem Menschenserum bei schwerer Anämie allmählichen Anstieg der roten Blutkörperchen.

Viel zahlreicher sind die Beobachtungen über das serologische Verhalten des Blutes nach parenteraler Proteinkörperzufuhr. Während Lüdtkke (155), Rohonyi (232) den Agglutinationstiter nicht gesteigert fanden, berichteten Ardin-Deteil, Nègre und Raynaud (218) von der Erhöhung und dem schnellen Ansteigen der bakteriziden Wirkung des Serums. Peskarolo und Quadrone (199) sowie besonders Fleckseder (81) fanden den Agglutinationstiter vermehrt. Letzterer insbesondere konnte nachweisen, ähnlich wie es Conradi und Bieling für typhusimmunisierte Kaninchen gezeigt hatten, daß erworbene Typhusagglutinine durch die verschiedensten Bakterienproteine (Streptokokken, Influenza-, Dysenterie-, Typhus-, Tuberkelbazillen und Malaria-plasmodien angehäuft werden. Dasselbe konnten Kirstein (125), Weil und Felix (314) durch die Injektion von Streptokokkenvakzine, Deuteroalbumose und Nukleinsäure erzielen. Wenn Much (176) und seine Mitarbeiter über eine Erhöhung des Antikörpergehaltes durch Lichteinwirkung berichten, so ist dies auch vom Standpunkt der Protoplasmaaktivierung durch Eiweißspaltprodukte durchaus verständlich, wenn wir durch die Lichteinwirkung ein stärkeres Auftreten von eigenen Eiweißstoffwechselprodukten, wie wir sie auch bei muskulärer Tätigkeit bekommen, annehmen.

Derselbe Hergang und derselbe Effekt ist auch bei der Bestrahlung mit Rotlicht und Höhensonne wahrscheinlich und läßt so auch die Erfolge von Rollier - Leysin leicht erklärlich erscheinen.

Also zusammengefaßt:

Im Tierexperiment wie zu therapeutischen Zwecken läßt sich durch jegliche Art von Proteinkörperzufuhr — das Bakterieneiweiß ist auf Grund der klinischen Beobachtungen als am wirksamsten anzusehen, ebenso die intravenöse Injektion — eine Änderung des Blutes erzielen. Das Blutbild ändert sich in der Weise, daß bald nach der Injektion eine Leukopenie auftritt, der bald das Stadium der Hyperleukozytose folgt und zwar wird das gesamte hämatopoetische System in einen Reizzustand im Sinne einer Regeneration versetzt.

Das serologische Verhalten des Blutes zeigt ganz allgemein eine Steigerung der natürlichen Wirksamkeit des Serums (Präzipitinbildung, bakterizide Wirksamkeit usw.), wie insbesondere beim vorbehandelten bzw. kranken Organismus eine stärkere Antikörperbildung.

Auch die Lichtwirkung auf das Blut ist ebenso zu erklären, nur wird das Auftreten der körpereigenen Eiweißspaltprodukte erst indirekt ausgelöst. —

Jetzt wollen wir die Frage, die großes therapeutisches Interesse hat, der Einwirkung von parenteral einverleibten Proteinkörpern auf die **Gerinnungsfähigkeit** des Blutes näher beleuchten.

Hier wollen wir mit den klinischen Untersuchungen beginnen und die Arbeit von den Veldens (297) an die Spitze stellen. Der Autor kommt auf Grund seiner Experimente, die sich an frühere Arbeiten anschlossen, zu dem Ergebnis, daß durch parenterale Proteinkörperzufuhr eine sehr gute Einwirkung auf die Gerinnungsbeschleunigung im Sinne einer Fernblutstillung bei Rhexisblutung ausgeübt werden kann. Er verwandte die verschiedensten Eiweißkörper, wie Serum, Gelatine, Pepton und konnte bei akuten Untersuchungen am kapillären Blut nach der Bürkerschen (46) Methode 3 Phasen der Gerinnungsbeschleunigung unterscheiden:

1. Die akute, mit ausgesprochener Gerinnungsbeschleunigung ohne Temperaturveränderung; erste Senkung der Gerinnungszeit.

2. Die meist ebenso starke subkutane, mit Allgemeinerscheinungen wie Temperatursteigerungen usw.; zweite Senkung.

3. Die sogenannte „chronische“ ohne ausgesprochene Veränderung der Gerinnungszeit, mit Fibrinogenvermehrung. — Die akute Phase trat überall schon nach wenigen Minuten auf, nur war sie bei intravenöser Injektion am schnellsten. Sie wird von ihm zurückgeführt nicht auf einen in der injizierten Lösung etwa vorhandenen Gehalt exogener thromboplastischen Substanzen, sondern wird seiner Auffassung nach rein endogen bedingt durch eine akut einsetzende und energische Störung des Gesamtgleichgewichts des Blutes (Landerer) mit nachfolgendem Übertritt von histogenen thromboplastisch wirkenden Substanzen. Nach der fermentativen Gerinnungslehre (A. Schmidt, Morawitz) ist anzunehmen, daß dabei eine Einschwemmung von Thrombokinase aus den Geweben in das Blut stattfindet oder nach der Nolf'schen Anschauung müßte eine vermehrte bzw. veränderte Thrombozymabgabe aus den Leukozyten und Gefäßendothelien durch die Injektion stattgefunden haben.

Die subkutane Phase, die zuerst von Grau (93) beobachtet worden ist, hat seiner Auffassung nach eine andere Genese als die akute. Das Auftreten von Allgemeinerscheinungen, insbesondere von Temperaturerhöhungen, worauf wir früher ausführlicher eingegangen sind, läßt darauf schließen und wir haben die Berechtigung anzunehmen, daß wir es hiermit mit einer durch die Proteinkörper hervorgerufenen Leistungssteigerung einer oder mehrerer der die Gerinnung verursachenden Komponenten zu tun haben, sei es, daß die Gefäßendothelien zur vermehrten Thrombozymabgabe (Nolf [189]) angeregt worden sind, oder bestimmte Gewebekomplexe der Leber (Asher (12) und seine Mitarbeiter), sei es, daß eine veränderte Beschaffenheit der dem Blute zugeführten Lymphe den Anlaß abgibt.

Der chronische Effekt besteht in einer Vermehrung des Fibrinogens. Es ist nicht ausgeschlossen, daß es vielleicht Anlaß ist zu dem subakuten Effekt, aber die Fibrinogenvermehrung ist noch 8—12 Tage lang zu beobachten, wenn die Gerinnungszeit schon wieder zur Norm zurückgekehrt sein kann.

Außer diesen für den telehämostyptischen Erfolg brauchbaren 3 Wirkungen haben wir noch eine 4. und zwar hemmender Art, die nach den Untersuchungen von Nolf und de Waele (301) durch starke Bildung von gerinnungshemmenden Substanzen, wie Antithrombin (Leber) bedingt sein wird, als Folge der die Gleichgewichtslage wieder anstrebenden Gegenreaktionen.

Diesen Ablauf der Einwirkung auf die Gerinnungsfähigkeit des Blutes fand van der Velden (294) sowohl unter normalen Verhältnissen wie bei Kreislaufstörungen und pathologischen Veränderungen der Gewebe.

Tierexperimentell liegen unter anderen Untersuchungen solche von Moll (174) vor, die mit den von den Veldens übereinstimmen. Moll fand bei Kaninchen und Hunden nach subkutaner Injektion einer 10%igen Gelatinelösung erst nach 12—24 Stunden eine Fibrinogenvermehrung und zwar meist das Doppelte des normalen Fibrinogengehaltes des Blutes. Eine Woche lang hielt die Vermehrung an. Nach intravenöser Injektion begann die Vermehrung nach 6 Stunden und hatte nach 24 Stunden ihren Höhepunkt erreicht. Auch mit anderen Eiweißkörpern, nativem Eiweiß, Pepton wurden dieselben

Resultate gewonnen. Die Tierexperimente weichen von den klinischen Beobachtungen insofern ab, als v. Angyan und v. d. Velden noch nach 42 Stunden eine Steigerung des Fibrinogengehaltes nach Injektionen einer 5%igen Peptonlösung bzw. Serum feststellen konnten, zu einer Zeit, wo die kapilläre Gerinnungszeit schon wieder zur Norm zurückgekehrt war. Neuere klinische Untersuchungen liegen vor von Löwy (149), der eine Fibrinogenvermehrung fand, die längere Zeit anhielt nach Injektion von Serum, Proteinkörpern und Milch. Die styptische Wirkung der Milch wurde von R. Schmidt bestätigt. Modrakowsky und Orator (173) fanden einen Unterschied im Fibrinogengehalt des Blutes nach erstmaliger und mehrmaliger Injektion.

Sie fanden bei Erstzufuhren auch eine akute sehr erhebliche Steigerung, die 4—6 Stunden nach der Injektion ihren Höhepunkt erreichte; dann erfolgte wieder ein Absinken mit oder ohne kürzere negative Nachschwankung, worauf sich der Fibrinogenspiegel auf einen höheren Wert als in der Norm einstellte. Bei der Reinjektion erfolgt jetzt ein Abfall des Fibrinogens, der wieder 4 bis 6 Stunden danach am stärksten ausgeprägt war. Dann wiederholte sich das Einstellen des Fibrinogenspiegels auf einen abnorm hohen Grad. Die negative Schwankung fanden sie nicht streng an die Wiedereinspritzung mit dem ersten Eiweiß gebunden. Sie trat auch bei Pepton auf nach Ersteinspritzung von Menschenblut, durch Pferdeserum nach Sensibilisierung mit Milch. Auffallend war, daß trotz vorausgegangener Peptoninjektion bei Reinjektion von Vakzine oder Tuberkulin die positive Schwankung bewirkt wurde, wieder ein Zeichen, wie wir es schon des öfteren hervorgehoben, daß Bakterienprotein bzw. dessen Spaltprodukte energischer wirken.

Daß wir nach den obenstehenden Ausführungen v. d. Veldens auf Grund der beiden akuten Effekte auch eine stärkere Konsolidierung des unter der Fibrinogenanreicherung gebildeten Thrombus erwarten dürften, scheint sich nach den Erfolgen von Oertel (191), der am Abend vor der Tonsillektomie 20 ccm einer 2%igen Gelatinelösung und kurze Zeit nach der Operation etwa 5 ccm einer 5%igen Kochsalzlösung injizierte, zu bestätigen, Erfolge hinsichtlich der geringen Blutung bzw. prompten Blutstillung, die er auch bei Hämophilien hatte.

Frühere klinische Beobachtungen gewinnen damit wieder Interesse. Wirth (323) berichtete 1909 über 8 Fälle von Blutungen (4 Hämoptoe, je 1 Epistaxis, Tonsillektomie, Darmblutung), die nach meist subkutaner Injektion von frischem Pferdeserum rasch und dauernd zum Stillstand gebracht wurden. Dewar (60) konnte gleichfalls bei starker Hämoptoe, wo alle anderen internen Mittel wie CaCl_2 , Suprarenin und Serum innerlich ohne Einfluß geblieben waren, durch eine einzige Injektion von 20 ccm Normalserum intravenös die Blutung zum Stehen bringen. Er gab 5 Tage lang die Dosis noch weiter; eine Neublutung trat nicht auf. Neuerdings verwandte Döllken (64) bei Typhusblutungen Hetero- und Isovakzine ohne styptischen Erfolg, mit Deuteroalbumosen waren die Resultate auch nicht einwandfrei, dagegen sah er, wie R. Schmidt, nach Mischinjektionen prompte und zuverlässige Reaktionen und führt dies, da eine Änderung der Durchlässigkeit der Gefäße bald nach der Injektion nicht beobachtet worden war und bei Behandlung der Purpura haemorrhagica noch am nächsten Tage Haut- und Schleimhautblutungen auftraten, auf eine Einwirkung auf die Leber im Sinne einer Vermehrung der Thrombokinase zurück.

Neuerdings wird von klinischer Seite (Döderlein [61]) zur Bekämpfung des Verblutungstodes die Eigenblutinfusion wieder empfohlen und zwar betrachtet Döderlein das von Thiers (285) angegebene Verfahren, das z. B. bei usurierter Tubenschwangerschaft in der Bauchhöhle angesammelte Blut zur Eigenblutinfusion zu benutzen, als das „Ei des Kolumbus“. Bisher wurden von 56 Fällen alle gerettet mit einer Ausnahme, wo die Bluttransfusion nicht im Zusammenhang mit dem Tode stand. Technisch schlägt er nach seinen Erfahrungen vor, das flüssige, steril entnommene Blut in der Menge 3 : 2 mit 1%iger Natrium-citricum-Lösung vermischt und körperwarm in die V. spermatica zu injizieren. Schäfer (238) macht auch den Vorschlag, bei allen geburtshilflichen und operativen Blutverlusten das Blut dem Körper wieder zu geben.

Wir sehen also, daß wir durch Zufuhr von Eiweißkörpern in Form von Serum, Gelatine, Pepton, Deuteroalbumosen in Form des Aderlasses — das Bakterienprotein bedarf bezüglich der Einwirkung auf die veränderte Gerinnungsfähigkeit des Blutes noch einer eingehenden systematischen Untersuchung — eine Beeinflussung der die Blutgerinnung fördernden Momente erzielen können und daß die von v. d. Velden subakut genannte Phase als Partialausdruck einer allgemeinen Protoplasmaaktivierung durch Proteinkörper anzusehen ist. —

Wir hatten früher der Möglichkeit der weitgehendsten Beeinflussung der Organfunktionen im Körper durch Steigerung der endokrinen Drüsensfunktion gedacht. L. Borchardt (38) bringt in einer Arbeit eine kleine Zusammenstellung, die beweist, daß fast kein Vorgang im Organismus ohne Beeinflussung durch die Inkrete bleibt. Er erwähnt für ihre leistungssteigernde Wirkung, daß Dessy und Grandes ein Wiederauftreten stärkerer Muskelkontraktionen des ermüdeten Muskels im Nervmuskelpräparat des Frosches beobachteten. Trerotoli sah nach subkutaner Injektion von 1 mg Adrenalin beim Menschen eine Verlängerung der ergographischen Ermüdungskurve, besonders auffällig bei Addison'scher Krankheit. Eine Vermehrung der roten Blutkörperchen stellte Bertelli und Falta, eine Erhöhung der Gerinnbarkeit Vosburgh und Richards fest, Wessely die entzündungshemmende Wirkung des Adrenalins auf die Senfölkconjunktivitis. Borchardt selber beobachtete einen sehr steilen Anstieg der Agglutinincurve nach Typhusimpfungen durch Adrenalin oder Hypophysininjektionen. Die Steigerung beim Adrenalin setzte schon nach 24 Stunden ein, das Maximum wurde 7—10 Tage nach der Injektion erreicht, erst 2—3 Wochen nach der Injektion waren die Agglutininwerte zum Ausgangspunkt zurückgekehrt. Tierexperimente über Allergiesteigerung durch Thyreoidin bei Tuberkulose liegen von Karczag (120), klinische Beobachtungen von Deutsch und Priesel (59) vor.

Weitere äußerst wichtige Tierexperimente hat L. Hart (98) gemacht. Versuche früherer Autoren hatten ergeben, daß Thymusfütterung bei Fröschen Wachstum und Regeneration anregt, die Metamorphose hemmt, Schilddrüsenfütterung dagegen beschleunigte weitgehendst die Metamorphose und führte bei gleichzeitiger Hemmung des Wachstums zu Zwergfröschen. Harts Versuche besagen kurz folgendes: Bei Kaulquappen kommt es durch Thymusfütterung (erhöhte Thymusfunktion) zu einer ausgesprochenen morphologischen und funktionellen Schädigung der Schilddrüse, die besonders für das Ausbleiben

der Metamorphose verantwortlich ist. Diese Schilddrüsenschädigung ist sicherlich auch zum größten Teil schuld an der Wasseraufnahme der Gewebe: Myxödem der Thymuskaulquappe.

Wir sehen also, wie eine über das biologische Maß hinausgehende Wirkung einer Drüse zu einer Umstellung im endokrinen System führt. Sicherlich finden solche Wechselwirkungen auch zwischen all den übrigen uns bekannten und unbekanntem Inkretorganen statt. Leider wissen wir noch herzlich wenig davon, so daß wir vielleicht oft primär Störungen in einer Drüse annehmen, die nur sekundär ausgelöst sind. Klinisch liegt hier die Beobachtung von Simmonds vor: durch den Ausfall der Hypophysenfunktion infolge eines basophilen Adenoms kam es zu einer zum Tode führenden Kachexie unter gleichzeitiger Atrophie von Hoden und Prostata. —

Des öfteren schon haben wir bei der Besprechung der Einwirkung von parenteral einverleibten Eiweißkörpern hervorgehoben, daß die injizierten Stoffe doch sehr verschiedener Natur sind, und deshalb ist es nicht zu verwundern, daß wir bei der Aufspaltung dieser Eiweißkörper eine Vielheit von Stoffen in Aktion treten sehen und daß die Wirkung auf den Organismus verschiedener Art sein kann und muß. Bisher hatten wir hauptsächlich von der leistungssteigernden, in therapeutischem Sinne im allgemeinen günstig wirkenden Art der Proteinkörper gesprochen; jetzt wollen wir uns aber der leistungsmindernden Wirkung, den funktionellen wie anatomischen Organveränderungen zuwenden, die durch die Eiweißkörper bzw. deren Spaltprodukte eintreten können.

Allgemein hatten wir gesagt, daß die Spaltprodukte in mäßiger Dosis leistungssteigernd, wenn sie dagegen vermehrt auftreten, lähmend bzw. schädigend wirken. Jetzt müssen wir aber genauer hinzufügen, daß auch die Art der Spaltprodukte von größtem Einfluß auf den Organismus, auf einzelne Organe ist. Friedbergers (86) Anschauung, die nur ein einheitliches, aus allen Eiweißkörpern (Eiereiweiß, Bakterien) gemeinsam darstellbares Gift, das Anaphylatoxin, für das Auftreten des spezifischen anaphylaktischen Zustandes verantwortlich macht, erscheint nach den meisten Forschern als unwahrscheinlich. Dies haben Schittenhelm und Weichardt (243) in einer vortrefflichen Artikelserie über die Rolle der Überempfindlichkeit bei der Infektion und Immunität beweisen können.

Bei der Eiweißanaphylaxie des Hundes konnten sie 2 Gruppen unterscheiden:

Die erste Gruppe mit soporösem Zustand, unregelmäßiger Atemverlangsamung, Temperatursturz und Abnahme der Leukozytenzahl und im Stoffwechsel bedeutende Steigerung der Stickstoffausfuhr.

Die zweite Gruppe zeichnete sich aus durch Krämpfe, starken Sopor und durch starke Schädigungen der Darmschleimhaut mit Blutungen als Zeichen der „Enteritis anaphylactica“.

Weichardt und Schittenhelm konnten nun zeigen, daß bei der Aufspaltung von Eiweißkörpern sowohl im Tierexperiment wie in vitro 2 Gruppen unterschieden werden müssen:

1. Die höheren molekular-, schwer dialysablen Spaltprodukte von Antigencharakter, die für sich allein das Symptomenbild tiefer Benommenheit, Temperaturniedrigung ohne Krämpfe hervorrufen.

2. Die weniger hochmolekular-dialysablen Spaltprodukte, die sich besonders durch eine krampferegende Wirkung und Blutdrucksenkung hervortun.

Mit den besonders wirksamen Spaltprodukten konnten sie also schon nach einmaliger Injektion dieselben Schädigungen, d. h. unspezifische Anaphylaxie hervorgerufen, als ob das Tier durch Vorbehandlung mit einem Antigen überempfindlich geworden war und nun bei der Reinjektion zugrunde ging. Diese Schädigungen mit einer starken Unterbilanz im N.-Stoffwechsel waren auch schon nach einmaliger Injektion von Eiweiß abgetöteter Bakterien (Coli, Typhusbazillen) zu erzielen. Weiter war wichtig, daß ihre Tierexperimente bewiesen, daß die diaminosäurereichen Körper und das Globulin und Histon in freiem Zustande äußerst giftig wirken. Wenn auch nach der Injektion dieser Körper nicht alle Tiere zugrunde gingen, so trat doch eine große Störung des Stoffwechsels auf, indem die Tiere nach jeder Injektion weiter abmagerten und in den Zustand der von ihnen sogenannten „**proteinogenen Kachexie**“ gerieten. Daß auch die körpereigenen Eiweiße, sobald sie parenteral abgebaut wurden, dieselben Störungen und Schädigungen hervorrufen, hatte ja Weichardt (307) schon gezeigt. Auch Dold (66) sah bei der Verwendung wäßriger arteigener Organextrakte verschiedene Giftwirkung: intravenös injiziert erzeugten sie intravitale Gerinnsel (67); die wiederholte subkutane oder intramuskuläre Einverleibung kann bei Kaninchen und Meerschweinchen starke Gewichtsabnahme zur Folge haben und das Bild der proteinogenen Kachexie Schittenhelm und Weichardts hervorrufen. Bei mikroskopischer Untersuchung der Organe fand sich nur eine einfache Atrophie. In Milz, Leber und zum Teil in den Leistendrüsen wurde die Ablagerung von Hämosiderin festgestellt. In der Umgebung der Injektionsstelle wurden Entzündungsherde akuten und subakuten Charakters gefunden.

Klinisch sind uns die Beobachtungen von Störungen nach parenteraler Proteinkörperzufuhr bekannt. Wir kennen den Peptonschock. Das Serumexanthem (v. Pirquet [210]) das auch beim Gesunden bei Erstzufuhr eintritt, dürfte nur den leichtesten Grad einer sichtbaren Schädigung des Organismus bzw. einzelner Organe darstellen. Über weitere Störungen wie das Auftreten von Kopfschmerzen, Mattigkeit, Unruhe, Kollaps, ja Exitus, besonders nach intravenösen Injektionen von Serum, Vakzine u. dgl. sind in der Literatur genügend berichtet worden und dürfen wohl auf einen plötzlichen schnellen Abbau und demzufolge einem starken Auftreten von giftigen Spaltprodukten beruhen, wobei wir es offen lassen wollen, ob eine direkte Vergiftung eintritt oder, worauf Weichardt auch schon hingewiesen hat, daß durch die Aufspaltung vielleicht Stoffe mit Volumenenergie entstehen, die physikalisch wirkend an den Stätten lebenswichtiger Zentren starke Störungen veranlassen.

Die Überempfindlichkeitsvorgänge sind bei den einzelnen Proteinkörpern verschieden. Vom Serum und der reinen Eiweißanaphylaxie haben wir schon gesprochen. Beim Tier sind auch nach Reinjektion von Milch anaphylaktische Vorgänge beobachtet worden. Beim Menschen ist diese Gefahr nach R. Schmidt sehr gering, trotzdem sind bis jetzt 4 Fälle (194, 153 und 236) veröffentlicht worden. Auch Döllken (65) berichtet, daß er 2 Fälle gesehen habe, die nach Injektion von Milch überempfindlich geworden waren.

Da wir bei Anwendung von Proteinkörpern nicht unbedingt voraussagen können, wie ihre Wirkung sein wird, so sind dieser Therapie eigentlich doch noch manche Grenzen gesteckt, wengleich wir in Ermangelung besserwirkender, gut dosierbarer chemischer Mittel doch sehr häufig unsere Zuflucht zu ihnen

nehmen werden, und daß die dabei gewonnenen klinischen Resultate gut verwertbar sind, läßt sich z. B. daraus erkennen, daß wir der Gefahr der Anaphylaxie jetzt dadurch zu begegnen wissen, daß wir der Reinjektion eine minimale Vorinjektion vorausschieken. Außerdem bietet sich uns noch eine zweite Möglichkeit, die Organschädigungen zu verhindern, nämlich durch die Ausschaltung lähmender Spaltprodukte, wodurch gleichzeitig die anregende Wirkung anderer Spaltprodukte gefördert würde, ein Weg, den Weichardt und Lindner erfolgreich beschritten zu haben glauben. Daß auf dem Wege der Beherrschung der anregend wirkenden Eiweißspaltprodukte und der Ausschaltung lähmender Spaltprodukte recht gute Resultate durch Protoplasmaaktivierung zu erzielen sind, werden hoffentlich die zukünftigen tier- und klinisch-experimentellen Untersuchungen ergeben.

D. Klinisch-experimentelle Tatsachen.

Wenn wir nun in den folgenden Kapiteln bei der Besprechung der Einwirkung von Eiweißkörpern auf den erkrankten Organismus besonders die lokale Wirkung hervorheben, so geschieht dies hauptsächlich deshalb, weil diesem Faktor früher keine oder nur geringe Aufmerksamkeit entgegengebracht wurde und wir ihm in Zukunft als Indikator für die Richtigkeit unserer therapeutischen Maßnahmen eine große Rolle zuerkennen müssen.

Bei der Theorie der lokalen Wirkung der Proteinkörper beim Auslösen des Herdsymptomes, hatten wir gesagt, daß v. d. Velden (299) die Vorstellung hatte, als ob gerade die Wirkungszentren der Proteinkörper nach diesen krankhaften Gewebsteilen hin verschoben würden, und daß Döllken (65) diese Herdreaktion auf eine neurotoxische Wirkung zurückführt.

Daß die Einwirkung von Eiweißkörpern auf das Nervengewebe groß ist, dafür mögen hier folgende Beobachtungen zeugen:

Eine allgemeine Steigerung der Erregbarkeit und damit eine Herabsetzung der Reizschwelle, so daß z. B. ein geringerer Reiz genügt, um eine Reaktion auszulösen, sah als einer der ersten Binswanger (28), der durch Verwendung von Deuteroalbumose und Kolibazillen bei progressiver Paralyse gute Wirkungen erzielte wie nachher Donath, v. Wagner (302) mit Tuberkulin, Fischer (80) mit Na. nucleinic. Wodak (324) und Friedländer (89) sahen bei Taboparalyse Wiederauftreten und längeres Bestehenbleiben des Patellarreflexes, Friedländer und Eccard sogar des Pupillarreflexes. Gleichfalls günstige Resultate auf neurologischem Gebiete hatte Döllken (63) mit seinem Vakzineurin, ebenso Wichura (318) und Löwenstein (148).

Auch die von vielen beobachteten Allgemeinerscheinungen, wie Wohlfinden, auffällige Euphorie, Aufhellen des Sensoriums in oft recht schweren Fällen, sind von Kauffmann (124) und Gorn (92), z. B. nach Injektionen von kolloidalem Palladium bei verschiedenen Psychosen beobachtet und von W. Weichardt zuerst auf unspezifische Protoplasmaaktivierung durch körpereigene Eiweißspaltprodukte, auch für andere unspezifische Behandlungsarten zurückgeführt worden. Neuerdings sind diese Erscheinungen besonders nach Milchinjektionen beschrieben worden (Schmidt [248], Saxl [237]), aber auch nach Verwendung von Vakzine (Meyer [171]) hervorgehoben und sind auf Erregbarkeitssteigerung des nervösen Zentralapparates zurückzuführen.

Und wenn wir weiter in der Literatur zurückgehen, so wurde diese Wirkung auch von anderen zu einer Zeit gesehen, wo von einer Milchtherapie noch nicht die Rede war, wie z. B. von dem schon erwähnten Päßler (196), wengleich er die Euphorie „nicht für allzu wichtig“ hielt. Auch die Erfolge, die Freund (84) bei der Behandlung der Schwangerschaftspsychosen mit Seruminjektionen hatte, dürfen hier nicht unerwähnt bleiben. Schwere Delirien und andere zerebrale Symptome schwanden nach Roubitschek (217) durch kleine (1,0—3,0) subkutane Dosen von gewöhnlichem Pferdeserum beim Flecktyphus. Andererseits berichtet Mack (164) über die Wirkung von Kaseininjektion bei puerperalen Prozessen, wo trotz der kleinen Anfangsdosis von 0,5 ccm „leichte Temperatursteigerung mit nachfolgenden Kopfschmerzen, Müdigkeit und Abgeschlagenheit der Patientinnen die Regel war“. Manchmal sah er die Müdigkeit nicht nur zur Schläfrigkeit, sondern bis zum richtigen Dämmer Schlaf sich steigern, einmal beobachtete er auch das Auftreten eines anaphylaktischen Schocks.

Daß auch eine lokale Wirkung auf sensible Nerven unbedingt stattfindet, geht z. B. aus der Beobachtung Müllers (178) hervor, der durch Milchinjektionen sowohl einen Asthmaanfall wie lanzinierende Schmerzen bei Tabes auslöste. Mayer (168) sah in 3 Fällen von Typhusschutzimpfung gleichfalls einen Asthmaanfall auftreten.

In das Gebiet der unspezifischen Herdreaktion gehört auch das Auslösen von Malariaanfällen; nach Typhusschutzimpfung sah es v. Dziewbowski (68), Biedl (24) oder während einer Typhuserkrankung Zupnik, v. Müller und Leiner (327), durch Tuberkulin, Blattern-, Staphylo-, Gonokokkenvakzine gelang es Sieber (259), bei Milchinjektionen sah es v. Thaller (284a), durch gewöhnliches Pferdeserum Brauer (40), und zwar erfolgten die Anfälle direkt im Anschluß an die Injektion oder nach der gewöhnlich angenommenen Latenzzeit von 10—14 Tagen.

Döllken hat, wie wir früher ausführten, zu sehr die elektive Wirkung der Heterovakzine und eigentlichen Proteinkörper betont. Es liegt hierin die große Gefahr, daß wir die universelle Wirkung auf den Gesamtorganismus wieder außer acht lassen und nur zu sehr auf elektiv wirkende Körper bei besonderen Krankheiten fahnden. Eine Einwirkung von Heterovakzine auf entzündliche Prozesse lehnt Döllken ab. Demgegenüber aber steht die bereits mitgeteilte Beobachtung von A. Mayer, daß er in 77% seiner Fälle durch Typhusvakzine eine ausgesprochene Herdreaktion bei Lungentuberkulose sah.

Jetzt wollen wir uns der Herdreaktion bei

1. Hautaffektionen,
2. Schleimhautaffektionen,
3. Infektionskrankheiten und
4. anhangsweise der Gelbkreuzerkrankung und dem Karzinom

zuwenden, handelt es sich doch bei ihnen allen in erster Linie darum, krankhaft verändertes Gewebe entweder zum Einschmelzen oder zum Abstoßen zu bringen bzw. diesen Prozeß zu beschleunigen.

Hauterkrankungen.

Hier sind recht zahlreiche Untersuchungen bei parasitären Hauterkrankungen gemacht und recht günstige Resultate gewonnen worden. Blochs (29) Arbeiten sind hier besonders wertvoll; sie zeigen, daß nach Erkrankungen der Haut — insbesondere ist dies von ihm für die Trichophytie dargelegt worden —, besonders bei solchen mit tiefgehendem Gewebszerfall, wo es zu einer Aufnahme von Stoffwechselprodukten in die Blutbahn kommt, eine „Allergie“ zurückbleibt, die sich besonders auf die Haut erstreckt. Darauf basierte er den Gedanken einer „spezifischen“ Therapie und glaubte dies mit seinem „Trichophytin“ erweisen zu können, indem es dadurch zu einer Mobilisation der Antikörper komme. Bruck (43) bestätigte seine Versuche und günstigen Resultate und Scholz (253) ging sogar so weit, daß er es zur Sicherung der Diagnose bei positivem Ausfall der Intrakutaninjektion heranzog, trotzdem er mit Trichophytin auch bei Lupus vulgaris positive Resultate erhalten hatte. Loeb (146) ging von diesem „spezifischen“ Gedanken auch aus, als er in der Verwendung seines Leukogens einer Staphylokokkenvakzine „ein Spezifikum gegen Sy-cosis parasitaria profunda“ erblickte. Der Gedanke der spezifischen Therapie leitete neuerdings Strubell bei seinem „Staphar“, indem er nach dem Vorbilde von Deycke und Much den Staphylokokkus in seine Partialantigene zerlegte, um damit bei Staphylokokkeninfektionen die aussichtsreichsten Resultate erzielen zu wollen. Mit Dosen von 0,5—0,75 ccm intrakutan sah hiermit Krebs (138) recht gute Erfolge.

Wir sehen also, daß der Gedanke der spezifischen Therapie wieder der Ausgangspunkt der Proteinkörpertherapie wurde. Denn durch Tuberkulin und Terpentin gelang es Klingmüller (127) eine gleich günstige Beeinflussung des Krankheitsbildes zu erzielen. Wenn E. Hoffmann (107) im Gegensatz zu ihm keine Erfolge mit Terpentininjektionen sah, so wäre der Unterschied vielleicht dadurch erklärt, daß die Injektionen von Klingmüller zu einer örtlichen Schädigung (Abszeßbildung) an der Injektionsstelle führten und damit zum Wirksamwerden von arteigenen Spaltprodukten, während diese Reaktion und damit der therapeutische Erfolg bei E. Hoffmann ausblieben. Löwenfeld und Pulay (147) stellten in systematischen Untersuchungen fest, daß sowohl mit Trichophytin, Tuberkulin und dem Terpentin eine weitgehende günstige Beeinflussung des Krankheitsprozesses sicher ist, wenngleich sie auch die besonders deutliche Besserung mit Trichophytin der Wirkung durch eine Addition der spezifischen und nichtspezifischen Komponenten zuschreiben.

Andere Hauterkrankungen wurden auch durch unspezifische Protoplasmaaktivierung günstig beeinflusst. Cernach und Weleminsky (49) sahen durch Tuberkulomuzin bei der Psoriasis vulgaris nach anfänglich stärker auftretender Entzündung der Effloreszenzen Erfolge. Wie schon erwähnt, hielten sie sich auf Grund der Herdreaktion für berechtigt, die Psoriasis deswegen für eine durch den Tuberkelbazillus hervorgerufenen Hauterkrankung zu halten. Sie verfielen auf Grund der doch sicherlich vorliegenden unspezifischen Herdreaktion in einen ähnlichen Irrtum wie Heilner (102), der mit seinem Knorpel-extrakt, sowohl bei Arthritis deformans wie Arthritis urica, eine Herdreaktion bekam, was gar nicht verwunderlich ist nach der von v. d. Velden scharf ausgesprochenen Erklärung der Herdreaktion, und nun den Schluß zog, daß beide Erkrankungen

pathogenetisch dieselbe Grundlage haben müßten. Müßte man dann nicht in Analogie sagen, daß eine Tabes, bei der durch Tuberkulin z. B. lanzinierende Schmerzen ausgelöst würden, auf tuberkulöser Basis beruhe? Oder würden wir etwa Biach (22), der durch Tuberkulin bei Lues II eine stärkere Rötung der Papeln, dann allmähliche Involution und schnelleres Zurückgehen der Skleradenitis sah, das Recht geben, an der Diagnose Lues II etwa zu zweifeln?

Spiethoff (263), der die Eigenserumtherapie und die Anwendung des Aderlasses zu seiner „Methode der Wahl“ bei der Behandlung der verschiedensten Hauterkrankungen erkoren hat, steht der „spezifischen“ Anschauungsweise noch sehr nahe und denkt bezüglich des Wirkungsmechanismus immer noch an zugeführte oder im Körper aufgelöste Antikörper. Trotzdem sind seine Beobachtungen und die Arbeiten aus seiner Klinik sehr lehrreich: z. B. die glänzenden Resultate bei Fällen von Ulcus molle gangraenosum, wo ohne jegliche Lokalbehandlung, lediglich unter der Wirkung des Eigensersums, vorher nicht bestehende Neigung zur Abstoßung des krankhaften Gewebes und ein schnelles Fortschreiten der Wundheilung eintrat. Bezüglich der Wirkung des Eigensersums kommt Straßberg (274), der bei Pellagrakranken die Abheilung der Hautaffektionen durch nochmalige Injektionen von etwa 10—15 ccm Eigenserum bedeutend abkürzen konnte, zu dem Schluß, daß besonders die Spezifität noch nicht erwiesen ist. Es wäre möglich, daß das injizierte Eigenserum samt dem darin enthaltenen Pellagragift als Fremdkörper lebhafter auf die Abwehrkräfte des Organismus wirkt als das in der Blutbahn kreisende Pellagragift.

Mit Serum noch hatte Treupel (286) bei den verschiedensten Hautaffektionen und besonders vor ihm P. Linser (145 u. 169) und A. Mayer recht gute Erfolge, die auch nach dem Vorbilde von Freund bei den Schwangerschaftsdermatosen ebenso wie W. Rübsamen (233) günstige Wirkungen sahen, Erfolge, die auch Scholz (252), v. Dziembowsky (69), Müller und Weiß (179) von der Milch bei den verschiedenartigsten Hautaffektionen berichten.

Besonders sind nun noch die Hautgeschwüre und eitrigen Entzündungen der Haut und der zugehörigen Lymphdrüsen Gegenstand der unspezifischen Eiweißkörpertherapie geworden. Gelegentlich der Typhusschutzimpfung sah C. Pfuhl (211), daß schlecht heilende Wunden, wie Ulcera cruris, verhältnismäßig schnell zur Abheilung gelangten. Müller und Zalewsky (181) beobachteten auf ihrer chirurgischen Station ihre Fälle, die an Grippe erkrankten und stellten fest, daß in vielen Fällen direkt im Anschluß an die Erkrankung eine Herdreaktion im Sinne einer Wundheilung (stärkere Eiterung usw.) auftrat; auch wurde ihnen von einzelnen Patienten über lokale Nervenwirkung, wie Kribbeln, Gefühl des Zusammenziehens, berichtet. Aus ihren Beobachtungen, denen sie solche nach Aolaninjektion bei Grippe anschlossen und wo sie gleichfalls im Anschluß an die Injektionen sehr oft bei ihren Verwundeten Herdreaktionen an den Wunden bekamen, mit nachfolgender schnellen Wundheilung, also die leistungsteigernde Wirkung ihrer Injektionen gut beobachten konnten, schlossen sie auf die enorme Wichtigkeit, die Knochenmarksfunktion bei Infektionskrankheiten zu erhöhen.

Mit Aolan sah Antoni (8) im Anschluß an die schon mehrfach beschriebene Herdreaktion auffallend schnelles Zurückgehen oder recht schnelles Einschmelzen entzündlicher Bubonen, so daß durch Stichinzision der Eiter entleert werden

konnte, oder bei durchgebrochenem Bubo schnelle Wundreinigung. Jedenfalls wurde der Heilungsprozeß gegen früher, wo antiphlogistische Maßnahmen angewandt wurden, bedeutend abgekürzt. Mit demselben Präparat war Reese (219) besonders bei den über den ganzen Körper zerstreut liegenden tiefen Trichophytinherden sehr zufrieden. Wenn andererseits Stoeber (273), der bei chronischen Psoriasis- und Lupusherden mit Kaseosan keine Herdreaktion erzielte — hier lag wahrscheinlich eine Überdosierung vor — auf Grund seiner sonstigen guten Resultate bei Haut- und Geschlechtskrankheiten das Kaseosan für das beste Mittel der Proteinkörpertherapie hält, so genügt es wohl auf die bekannt gewordenen Todesfälle mit Kaseosan oder auch nur auf die Verunreinigungen des Präparates, von denen Zimmer berichtet, hinzuweisen.

Luithlen (159), der früher viel mit artfremdem Serum, Aderlaß, Milch gearbeitet hat, empfiehlt neuerdings auf Grund ausreichender Beobachtungen Gonokokkenvakzine zur Wundheilung, indem er damit eine Umstimmung der Haut hervorrufen will, so daß, wie er es beobachtete, schmierig belegte Wunden schneller gereinigt und ihre Heilung beschleunigt würde. Auffallend ist, daß er keine Wirkung der Vakzine bei frischen weichen Geschwüren sah, sondern gerade in alten Fällen, d. h. in „solchen Fällen“, wo der Organismus nicht imstande ist, die für die Wundheilung nötige Reaktion hervorzubringen.

Andere schwer eitrige Prozesse wurden günstig beeinflusst. Raynaud (218) sah mit Typhusbazillen in physiologischer Kochsalzlösung recht gute Erfolge bei Phlegmonen und Furunkeln und anderen Eiterungen, v. Szily und Schiller (278) bei Erysipel, ich meinerseits mit Gonokokkenvakzine bei indurativen Prozessen von Drüsen, die vorher jeder Behandlung getrotzt hatten. In der Chirurgie wurde die Erzielung einer schnellen Wundreinigung durch hyper-tonische Kochsalzlösung inauguriert von dem englischen Chirurgen Almroth Wright, der eine „Lymphlavage“, gewissermaßen ein Auswaschen und Durchspülen der Wunde von innen her erzielen wollte, und dessen gute Resultate von Rogge (231) und Stieda (272) bestätigt wurden.

Daß durch Kolloidkörper eine Allergie der Haut herbeigeführt werden kann, konnte Luithlen (157) an Tieren zeigen, bei denen die Hautgefäße undurchlässiger geworden waren, wie auch die Widerstandsfähigkeit der Haut gegen äußere Reize, z. B. Krotonöl, gesteigert war, eine ähnliche Beobachtung, wie sie Spiethoff (264) am Menschen machen konnte, der fand, daß die parenterale Zufuhr von Eigenblut oder Na. nuclein. die Überempfindlichkeit der Haut mancher Menschen gegen Chrysarobin herabsetzte.

Über die Wirkung von Proteinkörpern auf Schleimhäute liegen mit Ausnahme der Beobachtung und Versuche, die bei Infektionskrankheiten (Typhus, Dysenterie, Diphtherie usw.) gemacht worden sind, hauptsächlich solche auf dem Gebiete der Augenerkrankungen aus den letzten Jahren vor.

So berichtet W. Friedländer (90) über gute Milchresultate in 42 Fällen von Konjunktivitis verschiedener Ätiologie; der lästige Blepharospasmus schwand, die entzündliche Injektion nahm ab, die Sekretion ließ bedeutend nach. V. Szily und Sternberg (279) hatten gute Erfolge mit Kolibazillen, Possek (213) mit Typhusvakzine bei akuter Blennorrhöe. Elschning (74) kann über so gute Wirkungen wie Friedländer nicht berichten, jedenfalls war nach ihm der günstige Einfluß der Milchinjektion bei gonorrhöischer

Konjunktivitis sehr gering, während Udgreen (288) gerade das Gegenteil wieder berichtet; trotzdem es ihr gelang, nachzuweisen, daß die Milch nicht bakterizid wirkte, hatte sie doch gute Erfolge bei Gonoblenorrhöe. Hassel (101) konnte über günstige Beeinflussung hochgradiger Bindehauterkrankungen durch Na. nuclein. oder Deuteroalbumose in 10%iger Lösung bei intraglutäaler Injektion von 0,1—0,6 ccm in 1—2 tägigen Zwischenräumen berichten; er betonte ebenso wie Szily und Sternberg (280) nach Heterovakzination das besonders wertvolle Resultat, daß die Einschmelzung der Hornhaut sofort stand bzw. die Infiltrate vollständig zur Resorption kamen.

Szily und Stransky (281) beobachteten nach intramuskulären und subkutanen Einspritzungen einer 30%igen Kochsalzlösung bei Augenblenorrhöe recht gute Erfolge und glaubten damit ein neues Prinzip in der abortiven Chemotherapie gefunden zu haben. Aber Luithlen (158) hat u. E. ganz recht, wenn er darauf hinweist, daß es sich hier nur um eine indirekte Autoinjektion, also wieder Eiweißkörpertherapie handle, indem nämlich durch den intensiven Reiz eine Entzündung mit starkem Gewebszerfall an der Injektionsstelle hervorgerufen werde, wodurch Eiweißkörper zur Resorption gelangen können. Außerdem hält er die Milchtherapie nicht für einen Fortschritt gegenüber der Vakzine-therapie.

Heben wir noch einzelne Versuche der Proteinkörpertherapie bei Gonorrhöe und besonders ihrer Komplikationen hervor — Müller (178) hatte mit Gonokokkenvakzine recht gute Erfolge, desgleichen Peters (200) mit Vakzigon, Müller und Weiß (180) auch mit Milchzufuhr, Hasenbein (100) mit 5%iger Rohrzuckerlösung intramuskulär — so hätten wir die hier in Frage kommenden Gebiete im allgemeinen erläutert. Die kombinierte Behandlung schlug Loeb mit seinem Arthigon (Schering) = 10%ige Protargollösung und konzentrierte Vakzinemenge bei der Gonorrhöe ein, indem er durch intramuskuläre Injektion von $\frac{1}{2}$ ccm in 41% abortive Heilung sah, in 24% die Heilung beschleunigte. Bereits mehrmals Erkrankte bildeten eine bessere Chance als Erst-erkrankte, eine Erfahrung, die mit der von Luithlen bei der Behandlung von schlecht heilenden Geschwüren durch Gonokokkenvakzine in auffallendem Einklang steht. Edelmann (72) wandte beim akuten Gelenkrheumatismus die kombinierte Therapie an, indem er Milch injizierte und gleichzeitig Salizylsäure verabfolgte.

Daß natürlich die Erfolge der unspezifischen Proteinkörpertherapie beim Menschen zur Anwendung der verschiedenartigsten Eiweißkörper auch in der Veterinärmedizin führen mußte ist klar. Anscheinend als erste berichten v. Szily und Beßko (277) über Erfolge mit Heterovakzine bei der Brustseuche der Pferde. Reinhardt (222) injizierte Drüsenserum, Siegert (260) physiologische Kochsalzlösung bei derselben Krankheit. Recht gut sind die Resultate von E. F. Müller (183) mit Aolan bei der Maul- und Klauenseuche. Seine Versuche bei 3000 Rindern ergaben: die sonst erst nach 3 Tagen platzenden Blasen sprangen stets innerhalb der ersten 24 Stunden, bei geringerer Ausbreitung des Prozesses schloß sich unmittelbar eine Restitutio ad integrum an. Injizierte er im Stadium der Nekrose, so trat nach 24 Stunden eine deutliche Demarkationszone um die geschädigten Gewebsteile auf, die sich rasch abtiefen und ungewöhnlich schnell epithelisiert wurden. Aus dieser Lokalreaktion kann seiner Meinung nach nur gefolgert werden, daß es möglich ist, den Krankheits-

ablauf im Sinne einer Erhöhung der unspezifischen Immunität zu beeinflussen.

Wir müssen also zugeben, daß recht beachtenswerte Resultate bei der Behandlung von Haut- und Schleimhautaffektionen durch unspezifische Eiweißkörperwirkung erzielt worden sind. Die nachgewiesene Erregbarkeitssteigerung von verändertem Nervengewebe läßt diese Therapie insbesondere als kombinierte Therapie mit Recht und hoffentlich in noch größerem Umfange in Anwendung kommen, als es bisher geschieht.

Infektionskrankheiten.

1. Diphtherie.

Seit der Einführung des Diphtherieheilsersums ist dem Serum als solchem, besonders bei der Behandlung der Diphtherie, nur wenig Aufmerksamkeit geschenkt worden; es war nur der „indifferente Träger“ der „wirksamen Substanz“ geworden. Und nachdem der Kampf für das Diphtherieheilsersum entschieden war, dauerte es sehr lange, bis wieder Zweifel an der alleinigen Wirksamkeit des Heilsersums auf Grund seines Gehaltes an Antitoxinen laut wurden und der aspezifischen Serumwirkung bei dieser Erkrankung ein größeres Interesse zugewandt wurde.

Hatten wir in unserer Einleitung auf Bertin (18) verwiesen, der schon 1894 günstige Resultate sah mit gewöhnlichem Pferdeserum bei Diphtherie — er wies damals schon besonders darauf hin, daß die Abstoßung der Membranen besonders beim Krupp der Trachea und des Larynx gefördert wurde — und dem Pferdeserum dieselbe Wirkung wie den verschiedenen Heilsenis zusprach, so dauerte es doch sehr lange, bis wieder bei der Diphtherie ähnliche Versuche gemacht wurden. Wohl berichtete Strümpell (275) auf der Medizinischen Gesellschaft zu Leipzig, 25. 7. 1916, daß er bei 60 Fällen von leichten bis mittelschweren Diphtheriefällen abwechselnd Heilsersum und Kochsalzlösung gegeben und keinen Unterschied in der Behandlung gesehen habe. Bei schweren Fällen getraute er sich nicht, vom antitoxischen Serum abzugehen, schlug aber damals zur Klärung der Wirkung des Serums vor, daß bei ein und derselben Epidemie abwechselnd Normalserum, Heilsersum und Kochsalzlösung gegeben werden solle. Bingel (27) gebührt nun das Verdienst, als Kliniker zuerst, trotz der vor auszusehenden und der eingetretenen Anfeindungen durch radikales Vorgehen, auch im großen Stil zur Klärung der aspezifischen Serumwirkung viel beigetragen zu haben, indem er fast 1000 Diphtheriefälle abwechselnd mit spezifischem antitoxischem Serum und gewöhnlichem Pferdeserum behandelte. Als Vergleichskriterien zieht er alles heran, was möglich ist (Mortalität, Verhalten der Temperatur, der Beläge und Bazillen, Allgemeinbefinden, Tracheotomie, Komplikationen usw.) und kommt zu dem Schluß, daß er „keine nennenswerten Unterschiede in den Erfolgen des antitoxischen Diphtherieheilsersums gegenüber denjenigen des gewöhnlichen Pferdeserums“ gesehen habe. Seine Ergebnisse sprechen, z. B. hinsichtlich der Schnelligkeit der Abstoßung der Beläge, für ein schnelleres Wirken des G. P. und bezüglich der Wirkung auf Abtötung der Bazillen bleibt es gegenüber dem Behring'schen Serum nicht zurück. Bonhoff (36), als Anhänger hoher Antitoxinmengen, greift nun Bingel an, weil er z. B. zu geringe Dosen des antitoxischen Serums verwandt hätte und damit

ein günstigeres Resultat für die spezifische Behandlungsweise verhindert habe. Außerdem vermißte er die Feststellung, daß das G. P. von Pferden stamme, die vorher auf ihren Antitoxingehalt geprüft seien, indem er meint, daß das von Bingel verwandte Serum von Pferden stammen könne, die ausrangiert wären, da die Antitoxinbildung sich nicht auf die gewünschte Höhe bei ihnen habe steigern lassen. Daß dieser Einwand an sich berechtigt ist, wird von niemanden bestritten und so ist es erfreulich, daß Bingel sofort dazu Stellung genommen hat. Tatsächlich war das G. P., wie er durch Nachfragen feststellen konnte, in einer Fabrik auch von ausrangierten Pferden in oben angedeutetem Sinne gewonnen worden, habe aber nie den Antitoxingehalt von 3 I. E. in 1 ccm überschritten. Ein 3. Einwand Bonnhoffs, daß bei Bingel von den am ersten Krankheitstage mit Antitoxin mit injizierten Kranken, wie in den meisten statistisch mitgeteilten Sammelbeobachtungen keiner, also 0% gestorben sei, während die Todesfälle der am ersten Krankheitstage mit G. P. behandelten 13% beträgt, stimmt nicht ganz.

Auf 27 Todesfälle (korr. Zahl) beim A. S. kommt 1 Fall, der am ersten Krankheitstage injiziert wurde = 3,7%, beim G. P. sind es 2 von 24 Todesfällen = 8,1/3%. Wenn wir nun aber die Zahl der Todesfälle der am 2. Tage Injizierten hinzuziehen, wo bekanntlich da A. S. auch von noch großer Wirkung sein soll, so verschiebt sich das Verhältnis wieder zu ungunsten des A. S.

Beim A. S. erhielten von 27 Todesfällen 7 das Serum am 2. Tage = 25,9%, beim G. P. von 24 Todesfällen 4 = 16,66%. Für beide Tage also ist sicher keine Überlegenheit des A. S. nachgewiesen.

Auch Joannovics (117) polemisiert sogar ohne eigene Untersuchungen — und deshalb ist sein Urteil nicht maßgebend — heftig gegen Bingel, indem er von vornherein jede Prüfung der antitoxischen Behandlung, besonders im Sinne einer klinischen Untersuchung, ablehnt. Vorsichtiger ist Feer (78), der auf Grund von Vergleichszahlen (65 Fälle mit A. S. 12—15 ccm; 4000 I. E. und 57 allerdings leichtere Fälle mit 13 ccm G. P.) zur Ablehnung der unspezifischen Behandlung kommt, da die Abstoßung der Beläge nach seinen Beobachtungen beim G. P. 2—4 Tage länger dauerte und die Beläge bei dieser Behandlung Neigung zum Rezidivieren hatten. Ähnliche Resultate erhielt Herzfeld (106). Schmidt (248) erwähnt fast allein die günstige Einwirkung von Deuteroalbumosen bei Diphtherie.

Selbstverständlich ist das Ergebnis Bingels nicht ohne Einfluß auf die tierexperimentellen Untersuchungen geblieben und hier liegen besonders von Kolle und Schloßberger (132a) Untersuchungen vor. Wie nicht anders zu erwarten war, blieb G. P. bei Meerschweinchen, die mit tödlicher Toxinmenge geimpft waren, völlig wirkungslos; anders aber, wenn kleine Dosen virulenter oder wenig virulenter Kulturen den Versuchstieren einverleibt wurden. Hier wurde unzweifelhaft nicht nur eine Verzögerung im Verlaufe der Krankheit, im Eintritt des Todes, sondern auch eine Heilwirkung, besonders bei Verwendung von größeren Serumdosen, festgestellt. Sie blieb aber aus, wenn ein Mehrfaches der tödlichen Kultur injiziert war, oder wenn das G. P. später als 10 Stunden nach der Infektion eingespritzt wurde, während das A. S. noch nach 18 Stunden, manchmal sogar nach 24—30 Stunden, die mit Bakterien infizierten Tiere vor dem Tode bewahrte. Die Autoren lehnen auf Grund ihrer Experimente die Behandlung Diphtheriekranker mit G. P. als mit der ärztlichen Ethik nicht

im Einklang stehend ab, da nicht so viel Serum, wie notwendig wäre — nach ihren Tierexperimenten mehrere Kubikzentimeter pro Kilogramm Körpergewicht — den Menschen einverleibt werden könne.

In einer weiteren Veröffentlichung (132b) über Tierexperimente finden sich aber Angaben von ihnen, welche die Autoren veranlassen sollten, doch vorsichtiger zu urteilen. Denn wenn sie berichten, daß bei Mäusen die Wirkung des G. P. nach subkutaner Einverleibung kleiner Mengen virulenter Diphtheriekultur = 0 ist, während das A. S. ein sicherer Schutz- und Heilmittel sei, daß bei Kaninchen und Meerschweinchen dagegen eine geringe Heilwirkung vorhanden sei, die sie im Sinne einer Resistenzsteigerung des infizierten Tieres deuten, so ist damit gesagt, daß ein großer Unterschied zwischen Mäusen und Kaninchen bzw. Meerschweinchen besteht. Und warum soll man dann nicht das Recht haben, scharf auf die lokale Wirkung bei diphtheriekranken Menschen hinzuweisen, wird doch die antitoxische Wirkung des A. S. damit nicht bestritten.

S. Meyer (172), der gleichfalls neuerdings Studien über den Einfluß des G. P. auf die Infektion des Meerschweinchens mit Diphtheriebazillen veröffentlichte, spricht dem G. P. gewisse antitoxische und antiinfektiöse Kräfte zu, die in 13 von 39 Fällen ausreichten, um bei gleichzeitiger Applikation mit Infektionsstoff die Tiere am Leben zu erhalten und den Tod in 6 Fällen um 5, 7, 9, 12 Stunden gegenüber den Kontrolltieren zu verzögern. Deshalb, so meint er, soll man dem kranken Körper die im Serum innewohnenden „heilenden Kräfte“ nicht entziehen, indem man den Immunisierungstitler auf eine immer kleinere Serummenge konzentriert.

Friedberger (87), der auch den Einfluß des G. P. auf die experimentelle Infektion des Meerschweinchens mit Diphtheriebazillen untersuchte, konnte überhaupt keinen Heilwert im G. P. entdecken, ist aber trotzdem vorsichtig und kritisch genug, um der klinisch-experimentellen Forschung in letzter Instanz den Vortritt zu überlassen in der Abschätzung eines Mittels auf den Menschen. Und hier liegt bis jetzt die neue, recht erfreuliche Arbeit von v. Gröer (96) vor, der sich mit der Frage der Bedeutung aspezifischer, ergotroper Wirkungen des Serums bei der Heilserumtherapie der Diphtherie beschäftigte und zu dem Schlusse kam, daß G. P., wie es auch nicht anders sein kann, die spezifische Diphtherietoxinwirkung beim Menschen nicht aufzuheben vermag. Wohl aber konnte er beobachten, daß das Serum als solches deutlich den Heilungsvorgang der spezifischen Entzündung unterstützt und zwar sowohl im verstärkenden (unmittelbare Wirkung auf gleichzeitig mit der Seruminjektion einsetzende Entzündungen = negative Phase) als auch in hemmendem Sinne, indem er sich der von Schick eingeführten, intrakutanen Diphtherietoxinreaktionen bediente. Er ergänzt also klinisch-experimentell, was Kollé und Schloßberger tierexperimentell gesehen hatten. Der Mechanismus dieser Erscheinungen ist seiner Ansicht nach wahrscheinlich in einer Beschleunigung bzw. Verlängerung der Inkubationszeit der Entzündung als auch in Hemmung der Entzündungserscheinungen (vgl. Luithlen, Abdichtung der Gefäße) zu sehen. Ferner fand er, daß große Dosen G. P. den Heileffekt des Diphtherietoxins, besonders was die Rückwirkung anlangt, verbessern. v. Gröer hält die aspezifische Serumwirkung, die sich auch besonders in einer Beeinflussung einer von ihm angenommenen individuell verschiedenen Eigenschaft, der

Entzündungsbereitschaft deutlich zeige, für eine ergotrope, d. h. unspezifische Wirkung. Vorläufig aber hält er an der „spezifischen“ Behandlung fest; trotzdem, werden wir hinzufügen, soll sich der Kliniker nicht davon abhalten lassen, weiter an der Lösung der unspezifischen Serumtherapie auch auf dem Gebiete der Diphtherieerkrankungen zu arbeiten, genau so wie der Praktiker es nicht unterlassen soll, bei Mangel an spezifischem Heilserum, sofort eine unspezifische Serumbehandlung oder Proteinkörpertherapie einzuleiten.

2. Dysenterie.

Die Dysenterie ist mit Recht eine Diphtherie des Darmes genannt worden. Bei dieser Erkrankung ist besonders in den letzten Jahren versucht worden, eine spezifische Serumbehandlung einzuführen. Ob es sich wirklich um eine rein antitoxische Wirkung in der Hauptsache handelt, mag dahingestellt bleiben; jedenfalls lassen die Erfahrungen, wobei nur mit großen Serumdosen hauptsächlich Erfolge zu erzielen waren, den berechtigten Schluß zu, in Analogie zu der bei der unspezifischen Serumbehandlung der Diphtherie gesehene Wirkung, sowie nach den schon oben mitgeteilten Beobachtungen bei der Reinigung von Haut- und Schleimhautgeschwüren, auch hier hauptsächlich an eine Serum- bzw. Eiweißkörperwirkung, d. h. an eine lokale Wirkung auf die erkrankten Gewebspartien, zu denken.

Mit dem sogenannten „spezifischen“ Ruhrserum arbeitete besonders Schittenhelm (244), Boehncke (35) und Jakob (113). Während die ersten beiden über gute Resultate berichten — eine Beeinflussung der rein toxischen Fälle wurde nicht beobachtet — sah Jakob bei seinen 90 Fällen (darunter 29 schwere, 45 mittelschwere) mit polyvalentem Serum, das gegen Shiga - Kruse-, Flexner- und Y-Bazillen schützen soll, überhaupt keine Erfolge. Im Gegensatz zu den beiden anderen Autoren sah er weder eine Allgemeinwirkung, die sich in einer Besserung des Allgemeinbefindens, vor allem der schweren Prostration, in einer Besserung des Pulses und der Schmerzen äußern soll, noch sah er lokal ein Nachlassen und Aufhören der Tenesmen und der Durchfälle nicht einmal im ersten Stadium vor der Ausbildung der tiefergehenden Geschwüre.

Die nicht zufriedenstellenden Erfolge der Ruhrserumbehandlung, besonders bei den rein toxischen Fällen, veranlaßten Boehncke (34), seinen Heilstoff nach Art der aktiven und passiven Immunisierungsmöglichkeit zusammenzusetzen, indem er seinen Heilstoff „Dysbakta“ schuf, der aus Ruhrbazillentoxin und Antitoxin und kombinierter Ruhrbazillenaufschwemmung zusammengesetzt ist. Weder Schittenhelm noch Boehncke selber sind mit den Erfolgen des Heilstoffs zufrieden. Schittenhelm will lieber das einfache Ruhrserum in größeren Dosen angewendet sehen, Boehncke meint, es müsse erst noch untersucht werden, inwieweit die Vakzine die Ruhrserumbehandlung unterstützen, ergänzen und schließlich ersetzen könne. Dagegen sah Schelenz (239) (10 Fälle) bei kombinierter Serumvakzinetherapie recht gute Erfolge. Wohl war der Einfluß bei chronischen Fällen unverkennbar, aber bei akuten äußerst überraschend. Das Blut verschwand innerhalb zweier Tage, die Zahl der Stühle verringerte sich, die Konsistenz besserte sich. Auffallend ist wieder die günstige Beeinflussung des seelischen Zustandes. Demgegenüber stehen die Erfolge mit einfachen G. P., z. B. von Singer (261) und Cylharz und Neustadl (53).

Besonders die beiden letzten Autoren sprechen geradezu von frappanten Erfolgen (86%) bei ihren 44 Patienten. Ebenso wie Singer (25 Fälle) konnten sie berichten, daß 1. die Darmblutungen nicht nur temporär, sondern auch dauernd standen, 2. wurden die Stühle wieder dickbreiig und schließlich normal. Während Singer wenig Einwirkung auf die Zahl der Stühle sah, war den Wiener Autoren geradezu auffallend, daß die vorher zahlreichen Stühle entweder sofort nach der Injektion und dauernd nachließen oder augenblicklich, um nachher wieder etwas häufiger zu werden. 3. Im gleichen Verhältnis der Abnahme der Stühle erfolgte ein Schwinden der Koliken und des Tenesmus und schließlich beobachteten sie das schon früher mehrfach hervorgehobene Auftreten einer gewissen Euphorie und Besserung der Schlaflosigkeit. Auch v. d. Velden (299) berichtet wieder, wenn auch nur über eine kleine Zahl (13) von Dysenteriefällen, die auf unspezifische Eiweißkörperzufuhr prompt reagierten. Eckstein (71) empfiehlt wieder polyvalentes Dysenterieheilsrum. Fainsinger (79) sah bei der Behandlung der Ruhr recht gute Wirkungen des Diphtherieheilsrums. Diese ganze Frage der Ruhrbehandlung hat L. Brauer (41) in einem vortrefflichen Buche erschöpfend behandelt.

Selbstverständlich sind auch Versuche mit parenteralen Milchinjektionen angestellt worden und da berichtet Adler (3), der Beobachtungen bei verschiedenen Darmerkrankungen machte (Cholera, Dysenterie usw.), über recht gute Erfolge, besonders auch in den Fällen, die auf die üblichen Behandlungsmethoden nicht reagierten. Bei einem sehr schweren Fall — Patient war hochgradig geschwächt, starkem Tenesmus — sistierten nach einer einzigen intramuskulären Injektion während 10—12 Stunden die Stuhlentleerungen, die vorher reichlich 25—30 mal am Tage bestanden hatten, um dann wieder auf 5 am nächsten Tage anzusteigen. Er machte an seinem Material weiter die Beobachtungen, daß diejenigen Fälle am günstigsten verliefen, die nach der Injektion mit hohem Fieberanstieg reagierten. Reiter (226) sah nur in einem Falle nach der üblichen Fieberschwankung (Anstieg — Abfall) eine dauernde Besserung. Schließlich ist noch Döllken (64) zu erwähnen, der in einigen Fällen nach Milchinjektion Herdreaktionen im Sinne vermehrter Stuhlentleerungen mit reichlichen Blutbeimengungen für etwa 5—6 Stunden sah; dann trat ein sehr schnelles Nachlassen der Darmerscheinungen auf. Auch das Allgemeinbefinden hob sich, Die Darmblutungen selbst waren bei seinen Patienten erst nach einigen Tagen meist nach der 2. Injektion ganz verschwunden, während der quälende Tenesmus oft sofort stoppte. Oftmals fand er im Anschluß an die Milchinjektionen Störungen des Allgemeinbefindens, die sich in Kopfschmerzen, Mattigkeit und Appetitlosigkeit äußerten. Besonders in den schweren Fällen fand er diese Wirkung, wenngleich auch einzelne recht gute Besserungen zeigten.

Wir haben also in den Proteinkörpern ganz allgemein ein Mittel, lokale und damit auch allgemeine, günstige Wirkungen hervorzurufen.

Bei der Dysenterie findet hauptsächlich eine Protoplasmaaktivierung an der Darmschleimhaut, sowohl im Parenchym wie an den Gefäßen statt, die sich einmal in der schnelleren Abstoßung der pseudomembranösen Auflagerungen bzw. der schnelleren Reinigung der Geschwüre äußert, als auch in der Gefäßwandwirkung im Sinne einer styptischen Wirkung bzw. Dichtung der Kittsubstanz der Gefäße.

3. Gelbkreuzerkrankung.

Über die Erfahrungen der Proteinkörpertherapie bei „Kampfgaserkrankungen“, besonders durch „Gelbkreuz“, liegt zur Zeit nur die eine Veröffentlichung von v. d. Velden (299) vor. Die Möglichkeit, durch solche Behandlungsmethode eine Wirkung zu erzielen, war deshalb zu erwarten, weil man diese Erkrankung als eine „chemische Diphtherie“ der Respirationsschleimhaut auffassen konnte. Er wurde zu dieser Therapie geführt einmal durch die klinische Beobachtung, aber auch durch die Sektionsbefunde, daß die Gaswirkungen an der Respirationsschleimhaut sich in den leichtesten katarrhalischen Reizungen bis zu den schwersten ulzerösen Veränderungen mit schweren Sekundärinfektionen äußern können. Seine Ansicht war, besonders lokal einen Reiz auf die erkrankte Schleimhaut des Bronchialbaums hervorzurufen, um eine schnellere Abstoßung der pseudomembranösen Auflagerungen herbeizuführen; dadurch konnte einer komplizierenden Sekundärinfektion mit Bronchopneumonien, Abszeßbildung usw. und besonders den bedrohlichen Bronchostenosen vorgebeugt werden. Unter seinen fast 100 Fällen, die er mit G. P. (5—20 ccm), Milch (10—20 ccm) oder Tetanusantitoxin (5—15 ccm) in verschiedenster Weise spritzte, hatte er da besonders auffallende Erfolge, wo es sich um mittelschwere Fälle mit starker Heiserkeit und beginnender Bronchostenose handelte. Nach etwa 6—10 Stunden bekam er die erwartete Lokalreaktion, die sich besonders im Nachlassen der stenotischen Erscheinungen und der meist vorhandenen Zyanose, im Nachlassen des Hustenreizes und in einer Steigerung und Verflüssigung der Expektoration äußerte. Außer diesem Lokaleffekt machte sich besonders nach der 2. und 3. Injektion ein mehr oder minder starker Temperaturabfall bemerkbar.

4. Grippe und Pneumonie.

Daß weiter das Anwendungsgebiet der Proteinkörpertherapie sich auch auf die Grippe und Grippepneumonie erstrecken würde und mußte, war vorauszusehen, schienen doch besonders die Fälle, wo es im Bronchialbaum zu der oftmals beschriebenen Pseudomembranbildung kommt, geradezu geschaffen, um bei den Fällen von starker Tracheobronchitis und stenosierender Bronchitis durch eine lokale Reaktion eine günstige Wendung in dem oft bedrohlichen Krankheitsbilde zu erzielen.

Einer der ersten, der die angestellten Versuche der Serumbehandlung bei Grippepneumonie veröffentlichte, ist Friedemann (88), der bei 6 ganz schweren Fällen eine Heilung sah, bei denen er den Eindruck hatte, daß „sie ohne Serumbehandlung einen ungünstigen Ausgang genommen hätten“. Er verwandte polyvalentes Pneumostreptokokkenserum des sächsischen Serumwerkes. Meist schon nach 24—48 Stunden sah er einen eklatanten Erfolg, hochgradigste Zyanose und schwerste Atemnot schwanden dahin, die fahle Gesichtsfarbe und der äußerst schlechte Puls besserten sich zusehends, nachdem die Temperatur, die um 40° betrug, zur Norm abgefallen war. Er glaubt diesen Erfolg einer „spezifischen“ Komponente zuschreiben zu müssen und sieht die Wirkung im Gegensatz zur kruppösen Pneumonie darin, daß die Lungen bei der Grippepneumonie äußerst blutreich sind, während dieses bei der anderen Pneumonie im Stadium der grauen Hepatisation nicht der Fall wäre, wodurch das

Eindringen der Schutzstoffe in den Krankheitsherd sehr erschwert wäre. Friedemann legt also den Hauptwert auf die Allgemeinwirkung. Kürzlich berichtete er auch über gute Erfolge mit gewöhnlichem Pferdeserum.

V. d. Velden (298) ist es wieder, der insbesondere der Beobachtung der lokalen Reaktion in der erkrankten Bronchialschleimhaut bei der Grippe äußerste Aufmerksamkeit geschenkt hat. Er sah den Beginn dieser Reaktion meist schon nach 8 Stunden, die zu einer Verflüssigung des eitrigen Sputums, Schwinden der stenotischen Erscheinungen in den Bronchiolen führte und damit ein leichteres Abhusten, besseres Durchatmen für den Patienten zur Folge hatte, kurz damit eine Erleichterung schaffte, indem sich auch indirekt der Kreislauf entlastete. Fast immer sah auch er den beginnenden Erfolg mit der günstigen Einwirkung auf die Temperatur Hand in Hand gehen. Er verwandte als alter Praktiker im Felde alles, was ihm erreichbar war oder gerade zur Verfügung stand, Diphtherie-, Streptokokken-, Pneumokokkenserum, Tetanusantitoxin, steriles Pferdeserum und Milch.

Baerthlein und Thomas (13) verwandten Autovakzine und sahen 5–6 Stunden nach der Vakzination kruppöse und bronchopneumonische Herde, abgesehen von der günstigen Einwirkung auf die Allgemeinerscheinungen, gleichmäßig gut beeinflußt. Die Autoren meinen, der Grund, weshalb man nur von der Autovakzination, dagegen nicht von der Heterovakzine- oder Proteinkörpertherapie einen vollen Erfolg erwarten kann, liegt darin, daß nur die Autovakzination, d. h. die Impfung mit körpereigenen pathogenen Keimen an den im Körper durch spezifische Infektionserreger eingeleiteten spezifischen Immunisierungsprozeß anknüpft und kraftvoll weiterzuführen vermag. Diese Ansicht ist sicherlich, wie schon allein die vorstehenden und nachfolgenden Beobachtungen zeigen, nicht richtig, denn wir wissen jetzt, daß wir durch jeden unspezifischen, richtig dosierten Reiz den Organismus zur Steigerung der gesamten Abwehrkräfte, also auch der gerade für den vorliegenden Fall als spezifisch zu erachtenden Antikörperbildung anzuregen vermögen.

Günstige Erfolge sah auch Vaubel (289), der in Ermangelung von reinem Pferdeserum zum Diphtherieserum griff bei 20 Fällen, unter denen 8 schwere Bronchopneumonien bzw. Bronchitiden waren, die anderen leichteren Fälle mit Katarrh und Halsbeschwerden, sowie 3 Fälle von lobulären Pneumonien betrafen. Mit Ausnahme dieser lobulären Pneumonien sah er insbesondere bei 2 schweren Fällen mit drohender Erstickung überall außerordentlich günstige Erfolge, die noch deshalb um so überraschender waren, als er in allen Fällen mit einer Ausnahme nur eine Injektion von 1,0 ccm machte und diese Ausnahme betrug noch eine lobuläre Pneumonie, die trotz zweier Injektionen unbeeinflußt blieb und zum Empyem mit operativer Behandlung führte. Nie sah er eine schädigende Wirkung, im Gegenteil, es fiel ihm wieder am 2. oder 3. Tage nach der Injektion ein gesteigertes Wohlbefinden auf. Bettinger (21) berichtet über 18 Grippefälle, die gleichfalls mit Diphtherieserum behandelt wurden und von denen keiner, trotzdem kein besonderer Einfluß auf die Lungenkomplikationen erwartet wurde, unbeeinflußt geblieben zu sein scheint. G. P. wandte Isaac (119) noch mit Erfolg an und konnte besonders die stenotischen Erscheinungen damit bessern. Mit Gripperekonvaleszentenserum hatten Holweg (111) und Pfeiffer und Prausnitz (204) auch gute Erfolge, desgleichen E. Reiß (225), der wieder die Allgemeinwirkung — kritischer Temperaturabfall, Besserung des Allgemein-

befindens und Schwinden der Zyanose — bei seinen Fällen hervorhob, denen er 200 ccm R. S. intravenös einspritzte. Riese (229) und Grote (97) verwandten Antistreptokokkenserum, um besonders die Mischinfektion zu beeinflussen.

Milch als Proteinkörper nahm Patschkowsky (198) und Pfitz (205), der trotz des äußerlich nicht gerade imponierenden Erfolges — von 5 Fällen kamen 2 ad exitum — doch der parenteralen Milchezufuhr, besonders bei den schweren toxischen Fällen mit der rasch auftretenden Zyanose und Herzschwäche das Wort redet und die Wirkung hauptsächlich in der pyrogenen Komponente sieht, wenngleich er auch die Einwirkung auf das Blutbild nicht für bedeutungslos hält. Dieses ist nämlich besonders zu betonen, da gerade die schon früher erwähnten Hamburger Autoren Müller und Zalewsky (181) bei ihren 50 Grippefällen, die sie mit 10 ccm Aolan (keim- und toxinfreie Eiweißmilch) intraglutäal behandelten, besonders in der Einwirkung auf das Knochenmark und der damit verbundenen Änderung des Blutbildes den größten Wert legen. Alle ihre Fälle genasen und verliefen glatt, bis auf 2 Pneumonien beider Unterlappen, die einen günstigen Verlauf nahmen und subjektiv wenig Beschwerden machten. Sehr oft trat bei ihren Fällen prompter Fieberabfall mit Nachlassen der anderen Symptome ein. War der Effekt nicht deutlich, so wurde die Injektion 1-, 2- oder 3 mal erneuert. Ihre günstigen Erfolge schreiben sie hauptsächlich dem Umstande zu, daß sie sehr frühzeitig, meist am ersten Krankheitstage, injizierten.

Ähnlich wie Klingmüller bei der Trichophytie durch Terpentininjektionen Erfolg hatte, indem es zur Aufsaugung von Körperzerfallseiweiß durch den dadurch gesetzten Abszeß kam, so hatte Hodel (108) nicht nur mit Kollargol, sondern auch durch Terpentinöl infolge des „Fixationsabszesses“ gute klinische Resultate. Hier wird absichtlich eine entzündliche Infiltration des Gewebes meist im Oberarm oder Oberschenkel mit nachfolgender Erweichung angestrebt, also wieder eine Einwirkung von Eiweißspaltprodukten hervorgerufen. Auffallend ist, daß Hodel diese Methode erst angewandt sehen will, wenn die vorausgegangene Behandlung mit Kolloidmetallen, wie sie z. B. auch Citron (50) mit Elektrargol und Wachter (300) mit Fulmargin und Kampfer anstrebte, ohne Erfolg geblieben ist. Dextroselösungen wurden besonders von den Amerikanern in weitgehendstem Maße und mit gutem Erfolge angewandt (C. W. Wells, R. C. Blankinship [317]).

Bisher haben wir im allgemeinen günstige Resultate der Serum- bzw. Proteinkörpertherapie berichten können; der einzige, der absolut schlechte Resultate bei der Grippepneumonie sah, ist Alwens (4), der bei 6 schweren Fällen, die er mit 20—30 ccm Streptokokkenserum intramuskulär behandelte, nicht die geringste Wirkung sah. Von 8 mit Pneumokokkenserum injizierten entfieberten 2 nach 36 Stunden unter Besserung des Allgemeinbefindens ohne die geringste Lokalreaktion, d. h. ohne Beeinflussung des Lungenprozesses.

Recht interessant sind nun noch die Beobachtungen von Deußing (50) über Influenza bei Diphtherie und Scharlach. 60 Fälle, in denen die Grippe sekundär auf den Boden einer abklingenden Diphtherie auftrat, verliefen fast ausnahmslos ohne Komplikationen, weder von seiten der Diphtherie noch der Grippe. Bei gleichzeitiger Kombination dieser Erkrankungen traten des öfteren schwere Schädigungen auf, besonders bei Lokalisation der Diphtherie an Kehlkopf und Luftröhre. Die im Anschluß an eine Diphtherie so günstig

verlaufende Grippe ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß die vorher stattgehabte Injektion von Diphtherieserum den Körper so umstimmte, daß entweder die Angriffsmöglichkeit und Ansiedlung der Influenzaerreger erschwert oder die Abwehrmaßnahmen des Körpers wirksamer gedacht werden können. Als auffällige, wenn man nicht sagen will, zufällige Tatsache, wäre hervorzuheben, daß der einzige Fall von Grippe, der mit schwerer Pneumonie- und Emphyembildung kompliziert war, bei einer 18jährigen Patientin auftrat, die wegen ihrer leichten Diphtherie kein Serum erhalten hatte. Vielleicht wäre es auf Grund dieser Beobachtungen nicht unangebracht, in Analogie zu Benjamin und Witzingers (14) *Scarlatina mitigata* von einer Influenza *mitigata* zu sprechen.

Die Kombination von Scharlach und Influenza verlief bei den Fällen von Deußing recht ungünstig; vielleicht ist als Grund dafür anzusehen, daß durch die beim Scharlach als Begleitbakterien oft angetroffenen Streptokokken durch ihre Abbauprodukte den Organismus gleichfalls umstimmen, aber in dem Sinne, daß eine Disposition zur Neuerkrankung geschaffen wird, oder aber, daß die auch bei der Influenza fast regelmäßig zu findenden Strepto- und Staphylokokken einen Boden finden, der für ihr schnelleres Wachstum oder zu einer Heranbildung von besonders virulenten Stämmen geradezu prädisponiert erscheint oder aber, daß der Abbau der Streptokokken in der Weise vor sich geht, daß recht giftige Spaltprodukte gehäuft wirksam werden.

Interessant, aber nach unseren Überlegungen erklärlich, sind noch die Beobachtungen von Bochalli (33), daß die Grippe bei Tuberkulösen nur in geringem Umfange auftrat und dann auffallend günstig verlief; außerdem fast nur in der reinen Fieberform ohne Beteiligung der Lungen. Im Einklang damit steht die Beobachtung von Neumayer, daß mit Tuberkulin behandelte Tuberkulöse fast gar nicht oder nur gering von der Grippe befallen wurden.

Wenn wir auch oben gesehen haben, daß bei Vaubel kruppöse Pneumonien unbeeinflusst blieben, so mag das nach den sehr plausibel erscheinenden Darlegungen von Müller und Zalewsky daran gelegen haben, daß die natürlichen Abwehrkräfte des Körpers so gelähmt waren, daß kein von außen zugeführter Reiz mehr imstande war, die Abwehr des Körpers neu aufzupeitschen, d. h. die Injektion erfolgte zu spät. Warum gerade eine kruppöse Pneumonie nicht durch eine rechtzeitig einsetzende Proteinkörperzufuhr besonders im Stadium der roten Hepatisation, eine Lokalreaktion zeigen sollte, wäre nicht recht einzusehen und da hat es wohl Wert, unser Augenmerk auf frühere Erfolge der unspezifischen Serumtherapie bei der kruppösen Pneumonie zu lenken, indem wir auf die Worte in der Einleitung über die Erfolge von Talmon (282) und insbesondere von Cantu (48) mit Diphtherieheilserum hinweisen. Vielleicht ist es der Vollständigkeit halber hier nicht unangebracht, auch die Resultate von Päßler mit dem Römerschen Pneumokokkenserum bei der fibrinösen Pneumonie anzuführen, wobei wir es unentschieden lassen wollen, ob wir es hier mit einer echten „spezifischen“ Therapie zu tun haben oder nicht; gegen eine rein spezifische Wirkung spricht wahrscheinlich der Umstand, daß Päßler (196) sich bei seinen 24 Fällen entschloß, von der anfänglichen Dosis von 10 ccm zu der von 20 und 30 ccm überzugehen. Abgesehen von der uns genügend bekannten günstigen Wirkung auf Temperatur, Kreislauf und Allgemeinbefinden sind hier bezüglich der Lokalreaktionen die 4 Fälle von schwerem Lungenödem mit

bedrohlicher Kreislaufschwäche hervorzuheben, wo einige Stunden nach der Injektion das Trachealrasseln, die diffus verbreiteten feuchten Rasselgeräusche mit dem charakteristischen Sputum völlig geschwunden waren.

5. Scharlach.

Aus dem Jahre 1902 liegt anscheinend die Veröffentlichung des ersten Falles von Scharlach vor, der mit Normalserum behandelt wurde und zwar von Engel (77). Dieser Scharlach war kombiniert mit Diphtherie und der Patient reagierte auf die Diphtherieseruminjektion mit kritischem Temperaturabfall am nächsten Morgen. Später nahm die Temperatur wieder zu, eine Herdreaktion an den Tonsillen war recht deutlich im Sinne des Auftretens einer deutlichen Demarkationslinie. Der wieder bedrohlich gewordene Zustand verschlechterte sich noch bedeutend, änderte sich aber überraschend nach der Injektion von 8,0 cem Normalserum. Zu erwähnen wäre noch die Lokalreaktion an der vorher reizlosen Injektionsstelle des Diphtherieserums, indem sich hier Schwellung und Rötung einstellte und sich schließlich ein Abszeß entwickelte.

Dieser Fall, der allerdings nicht recht überzeugend wirkte, blieb vereinzelt, und erst nach 10 Jahren hören wir von weiteren Versuchen mit Normalserum. Benecke (15) ist es, der bei schweren Fällen von Scharlach mit schwerster Septikämie mit N.-S. vorging, indem er nach vorausgegangenem Aderlaß größere Dosen intravenös injizierte. Wenn auch von 5 Fällen schließlich 2 starben, so war doch das zeitliche Zusammentreffen des Eingriffes mit der ihm direkt folgenden klinischen Besserung so auffallend, daß ein kausaler Zusammenhang angenommen werden muß. Auffallend war bei allen Fällen, daß unmittelbar nach, meist sogar während der Infusion das dickflüssige, leicht gerinnbare, dunkelrote, nur spärlich fließende Blut aus der Kubitalvene bis auf einen Fall, der in wenigen Stunden zum Tode führte, verändert wurde, indem es heller wurde und leichter floß und damit ein Ablassen des Exanthems zur Folge hatte. Scheinbar im Widerspruch mit der Veränderung der Viskosität des Blutes steht damit die Beobachtung, daß die Zahnfleischblutungen bzw. Blutungen aus der Nasen- und Darmschleimhaut in 2 Fällen in kurzer Zeit zum Stillstand kamen. Aus den früheren Erklärungen sind diese Beobachtungen vollkommen zu verstehen. Daß damit auch die Zirkulation gebessert und die Temperatur durch die Infusion beeinflußt wurde, war zu erwarten. Zu bemerken wäre noch, daß bei den tödlich verlaufenen Fällen das zentrifugierte Blut aus der Vena cava inf: ein weißes, nicht durch Hämolyse gefärbtes Serum hatte, also keine Schädigung der roten Blutkörperchen erfolgt war. Die beiden Fälle gingen dadurch verloren, daß beide durch starke Unterernährung wenig widerstandsfähig waren. Moog (175) behandelte 25 Fälle entweder mit N.-S. oder G.-P. intravenös, ohne daß sich zwischen ihnen ein Unterschied erkennen ließ. Auch er berichtet über eine auffallend gute Beeinflussung der Temperatur, die nach 2—4 Stunden kritisch abfällt und nach 12—16 Stunden den Tiefstand erreicht und beobachtete auch, daß das Exanthem schneller abblaßt und in den günstigen Fällen in 2—3 Stunden vollkommen verschwunden ist. Eine Besserung der Zirkulationen war unverkennbar, wie auch der Allgemeinzustand sich nach der Seruminfusion besserte, doch ist er der Ansicht, daß dies besonders für die rein toxischen Fälle gilt, während eine Einwirkung auf die septischen Komplikationen nicht von ihm

beobachtet wurde. 5 schwere bis mittelschwere Fälle zeigten einen ausgesprochenen kritischen Verlauf.

Die ersten Versuche, den Scharlach mit Rekonvaleszenten Serum zu bekämpfen, gehen auf Weißbecker (316) im Jahre 1897 zurück. Unter seinen 5 Fällen entfieberte einer kritisch, besonders auffallend aber war ihm die plötzliche Besserung des Allgemeinbefindens. Huber und Blumenthal (112a), die R.-S. und NaCl-Lösung verwandten, hatten keine Erfolge, desgleichen sah Scholz (251) bei seinen 9 Fällen keine Einwirkung. Rumpel (234) injizierte bei 39 Fällen 20,0 ccm subkutan und sah eine gute Wirkung nur bei den unkomplizierten Fällen; wenn die Injektion während der ersten 3 Krankheitstage erfolgte. Burghardt (47) erzielte in 11 von 14 Fällen befriedigende Resultate. Reiß und Jungmann (223) griffen in den Fällen von *Scarlatina gravissima* zum R.-S., indem sie davon ausgingen, daß kurze Zeit nach der Erkrankung im Blute Stoffe vorhanden sein müßten, die dem Menschen vor nochmaligen Erkrankungen Schutz gewährten. Sie verwandten bei ihren 12 Fällen einwandfreie Rekonvaleszentenmischsera und erzielten damit, abgesehen von 2 Sepsisfällen, in allen Fällen eine auffallende Wendung des Krankheitsbildes zum Besseren. Der Temperaturabfall setzte durchschnittlich 2—4 Stunden nach der Injektion ein und erreichte 9—14 Stunden nach ihr sein Ende. Der Durchschnittswert der Senkung betrug 2,7°, nachdem kurz nach der Injektion ein kleiner Anstieg erfolgt war. Der Puls, dessen Beschaffenheit sich bedeutend besserte, ging gleichmäßig mit der Temperatur herunter und die Atmung wurde leichter, wie das subjektive Befinden sich hob. In einigen Fällen blaßte das Exanthem schon unmittelbar nach dem Temperaturanfall ab, die Haut begann bald zu schuppen, aber gegen alle sekundären Veränderungen wurde das Serum als wirkungslos befunden. Reiß und Herz (224) verwandten N.-S., R.-S. und Mischungen von beiden und geben dem R.-S. den Vorzug, da der Einfluß auf Temperatur und Zirkulation hier meist prompt und zuverlässiger einzutreten pflegt. Nur über 4 Fälle berichten sie, die mit Mischungen von N.-S. und R.-S. behandelt wurden; diese Zahl ist aber zu klein, um daraus Schlüsse für eine geringere Wirkung gegenüber dem R.-S. zu ziehen, zumal sie von einem Fall ausführlicher berichten, der erst mit R.-S. und dann aus Mengen davon mit N.-P. behandelt wurde, von dem sie selber eingestehen, daß trotzdem die Serumwirkung nur an einer Besserung des Pulses deutlich erkannt wurde, sie doch sehr ausgesprochen war, denn in der Vorserumzeit hätten sie nie einen derartig schweren Fall durchkommen sehen. Rehder (220) sah bei 13 Fällen, die er mit N.-S. behandelte, auch regelmäßig einen Temperaturabfall, fand es aber nur in etwa der Hälfte der Fälle bezüglich der Einwirkung auf die objektiven Symptome und subjektiven Beschwerden so wirksam wie das R.-S. Auffallend war aber die Beobachtung, daß 2 große Halslymphome noch in der 3. Woche durch Infusion von N.-S. zum Rückgang gebracht wurden. Schultz (255) versuchte durch ein etwas größeres Material die Fragen über den Wert von N.-S., R.-S. und Mischungen beider zu beantworten, indem er besonders die Einwirkung auf die Temperatur als Maßstab gebrauchte. Dabei hat sich zwischen 102 Fällen, die nur mit N.-S. und 67 Fällen, die nur mit R.-S. behandelt wurden, kein besonderer Unterschied ergeben und die Beobachtungen mit N.-S. und R.-S. sind mit 15 Fällen so klein, daß sie nicht besonders verwertbar sind, gegenüber den beiden anderen Zahlen. Der Effekt der Mischung ist fast derselbe wie die

Wirkung der beiden Einzelsera. Wichtig erscheint vielleicht noch eine Erfahrung, daß das Optimum der Wirkung bei einer Serummenge von 40—60 ccm liegt, also einer bedeutend geringeren Menge, als die vorher genannten Autoren verwandt hatten. — Hinsichtlich der Ursache der Wirkung betont er, daß schwerlich Immunkörper den Heilfaktor darstellen, da diese ebenso häufig im R.-S. wie N.-S. fehlend gefunden wurden, demnach offenbar nicht Spezifität im Rahmen der bisherigen Immuntherapie vorliegt. Er vermutet als wirksames Agens „einen im Serum vorhandenen biologischen Faktor, der auf einem nicht näher differenzierbaren Wege die Wirkung des hypothetischen Scharlachvirus oder seiner Toxine auf den befallenen Organismus hemmt“. Wir sprechen heute kürzer von einer durch Eiweißkörper hervorgerufenen Umstimmung des Organismus bzw. Protoplasmaaktivierung.

Hinsichtlich der Komplikationen und Nachkrankheiten des Scharlachs bei der Serotherapie liegt besonders die Arbeit von Prinzing (215) vor, der auf statistischem Wege die günstige Wirkung des Serums zeigen wollte, indem er meint, daß wenn auch eine direkte, unmittelbare Wirkung auf Angina, Halslymphdrüenschwellung, Otitis med. usw. vermißt wird, die indirekte Wirkung nur durch statistische Erhebungen festzustellen sei. Von 185 Nichtinjizierten, deren Krankenhausaufnahme in den ersten Krankheitstagen erfolgte, erkrankten 64 = 34,8% an Lymphadenitis, 20 = 10,8% an Otitis med., 35 = 18,9% an Glomerulonephritis. Von 97 Injizierten wurde Lymphadenitis in 15 = 10,8%, Otitis med. in 9 = 9,3% und Glomerulonephritis in 8 = 8,2% gesehen. Wir sehen also, daß diese Aufstellung für die Serotherapie spricht und es war ja früher gesagt, daß eine Umstimmung des Organismus erfolge, die sich einmal in einer Resistenzherabsetzung, das andere Mal in einer Resistenzsteigerung äußern kann. Für eine Resistenzhöhung spräche auch die von Koch (128) gemachte Bemerkung, daß in seinen mit R.-S. behandelten Fällen es niemals zu einer hämorrhagischen Nephritis gekommen sei, während sich später bei 2 von 12 mit N.-S. behandelten Fällen 2 mal eine Nierenentzündung einstellte. Wie wir oben gesehen haben, sprechen Reiß und Jungmann sich allerdings ganz entschieden gegen eine Wirkung des N.-S. wie R.-S. auf die Scharlachkomplikationen aus, denn nach ihren Beobachtungen bleiben „alle Veränderungen, die wir auf die Streptokokken zu beziehen gewohnt sind, wie die Beläge auf den Tonsillen, Drüsenvereiterungen, Gelenkabszesse, völlig unbeeinflusst.“ Ob dem wirklich so ist, werden erst spätere Beobachtungen lehren und da werden genaue statistische Aufstellungen nicht zu entbehren sein.

6. Typhus.

Die typhöse Darmerkrankung ist wohl das Gebiet, auf dem die Protein-körpertherapie in weitgehendstem Maße angewandt wurde. Schier unübersehbar ist die Literatur, die besonders während des Weltkrieges, wo naturgemäß die meisten Beobachtungen und Erfahrungen gesammelt werden konnten, angewachsen ist.

Am zweckmäßigsten erscheint uns ein Besprechung, indem wir uns von der Iso- über die Heterovakzinetherapie der unspezifischen Serum- und der Milchbehandlung zuwenden.

Ziemlich weit zurück, nach heutigen Begriffen, liegen die ersten Versuche der Behandlung des Typhus abdom. mit Typhusvakzine, indem wieder der Ge-

danke einer aktiven Immunisierung den Anlaß dazu gab. Fränkel (82) war wohl einer der ersten, der schon 1893 recht gute Resultate damit erzielte. Er behandelte 57 Fälle, darunter 12 äußerst schwere und erreichte durch Injektion von 0,5 am ersten Tage, 1,0 ccm am 2. Tage intraglutäal eine Gleichmäßigkeit und Schnelligkeit des Krankheitsverlaufs. Die Temperatur fiel deutlich nach der Injektion; der Fiebertypus war anfangs der des remittierenden und nach wenigen Tagen war völlige Apyrexie erreicht. Die lokale Wirkung äußerte sich im Aufhören der typhösen Diarrhöen; deutlich war auch der Einfluß der Injektionen in der Besserung des Allgemeinbefindens. Diese Erfolge konnten Brieger und Wassermann (42) 3 Jahre später bestätigen. Sie hielten auch noch an der reinen spezifischen Wirkung ihrer Vakzine fest, trotzdem es R. Stern (268) schon 2 Jahre vorher gelungen war, durch Tierexperimente zu zeigen, daß nicht nur das Serum von Menschen, die einen Typhus durchgemacht hatten, oder an dieser Krankheit gestorben waren, imstande war, Mäuse, die mit Typhusbazillen infiziert waren, zu schützen, sondern daß auch das Serum von Menschen, die niemals einen Typhus gehabt hatten, ja auch aus der Nabelschnur gewonnenes Serum vielfach schützende Eigenschaften entfaltetete. Stern sagte damals schon auf Grund verschiedener Experimente deutlich, daß die Ansicht Buchners wohl richtig sei, nach der durch Seruminjektionen der Körper des infizierten Tieres widerstandsfähiger gegen die Infektion gemacht werde. 1902 griff Petruschky (202) den Gedanken der aktiven Immunisierung auf, indem durch den Immunisierungsprozeß der Erkrankungsprozeß gleichsam überholt werden sollte. Lange Zeit ruhte dann die Isovakzinetherapie, bis sie in den letzten Jahren wieder aufblühte. Besredka (19), Vincent schufen ihre Impfstoffe, indem erster die Bazillenaufschwemmung mit Pferdeserum sensibilisierte, letzterer Vakzine herstellte aus Bakterienleibern, welche durch Äther abgetötet waren. Ichikawa (114) sensibilisierte mit Typhusrekoneszentenserum, v. Gröer (95) suchte in seinem Typhin, einem aus den Bakterienleibern gewonnenen Eiweißkörper ein wirksames, gut dosierbares Mittel, was besonders Neustadl und Marcovici (188) und Svestka und Marek (276) hervorheben, gegen die oft als Kriegsseuche sehr gefährliche Krankheit. Biedl (23) sah besonders mit Besredkavakzine gute Erfolge, Fleckseder (81) dasselbe bei Anwendung von Vincentscher Vakzine. V. Cylharz (54) und v. Decastello (56) fanden keinen Unterschied in der guten Wirksamkeit beider. Ichikawa ging daran, intravenös die Vakzine zu injizieren und will dabei noch bessere Erfolge gesehen haben als früher bei der subkutanen Anwendung. Paltauf (197), R. Schmidt (247) und Holler (110) raten bei intravenöser Injektion zur Vorsicht trotz der glänzenden Resultate, die von einzelnen Autoren erzielt waren. Denn die Todesfälle oder die stärkeren Darmblutungen, die als Herdreaktion aufgefaßt werden können, von denen Eggerth (73), Kraus und Mazza (137), Boral (37) und v. Reuß (227) berichten, veranlaßten Mattko (167), Holler u. a. dem Vasomotorenkollaps durch gleichzeitige Kreislaufmittel (besonders Koffein) vorzubeugen, während v. Decastello und Zupnik, v. Müller und Leiner (327) durch kleinere Dosen diese Schädigungen mit Erfolg einzudämmen versuchten. F. Meyer glaubt die Abkürzung der Fieberdauer von 22 Tagen bei symptomatischer Behandlung auf 19 Tage als Erfolg der Vakzinetherapie ansprechen zu dürfen. Keinen Erfolg der spezifischen Therapie hatten Sladek und Kotlowsky (262), ebenso Luksch (161) und Löwy, Luksch und Wilhelm

(151). Hinsichtlich der Komplikationen berichten Brach und Fröhlich (39), daß sie vor Beginn der Vincentschen Vakzinebehandlung in 8% der Fälle Komplikationen sahen, während sie nach der Vakzinebehandlung keine eintreten sahen. Nach Scecsy sank die Mortalität von 22% auf 2%, bei Meyer von 19–20% auf 9,6%, während Fellner die Zahl der Todesfälle unverändert fand. Die Erfolge der Autovakzination des Typhus faßt Korbsch (133) kurz so zusammen, daß die schweren Typhen in mittelschwere, die mittelschwere in leichte verwandelt werden konnten, die leichten Fälle fast immer durch die erste Injektion entfiebert wurden.

Wichtig, besonders vom Standpunkt der lokalen Wirkung, ist die Beobachtung von Wiesners (319), der bei 10 Autopsien im Vergleich zu den nicht-spezifisch behandelten Fällen ein fortgeschritteneres Heilungsstadium sah, als es der Anamnese entsprach.

Alle Erklärungen der sogenannten spezifischen Wirkung der Vakzine können nicht recht befriedigen. Paltauf (177) sah in der pyrogenetischen Wirkung mit Erregung des Wärmezentrums mit nachfolgender Ermüdung den Grund für den Temperaturabfall. Aber die dauernd normale Temperatur wird dadurch auch nicht erklärt. — Da die nach den Injektionen auftretenden Schutzstoffe erst nach Tagen und Wochen im Blute erscheinen, so konnten Müller und Besau (20) mit Recht darauf hinweisen, daß die plötzliche Rekonvaleszenz nicht durch sie bedingt sein könnte.

Wenden wir uns nun der Heterovakzinetherapie des Typhus zu, so sehen wir fast das gleiche Bild. Schon 1893 hatte Rumpf (235), als er von Fränkel über seine Erfolge hörte, den Gedanken, den Typhus abdom. durch andere, weniger virulente Mikroorganismen zu bekämpfen. Er setzte diesen Gedanken in die Tat um, indem er abgetötete Kulturen des Bazillus pyocyaneus auf sterilisiertem Thymusnährboden verwandte, und erzielte damit dieselben guten Resultate wie vorher Fränkel. Auf die intraglutäale Injektion von 0,5 sah er hinsichtlich der Temperatur in einigen Fällen einen kleinen, über mehrere Stunden sich erstreckenden Anstieg, am nächsten Morgen beobachtete er eine Febris continua und vom 3. Tage ab einen beträchtlichen Abfall. Später injizierte er am 2. Tage 1,0 und sah dann am 2. Tage nach der Injektion Abfall der Temperatur und des Pulses, sowie völlige Änderung des Krankheitsbildes, das sich durch gutes Allgemeinbefinden und gute Psyche auszeichnete. Die Patienten machten den Eindruck von Rekonvaleszenten. In 6–8 Tagen waren meist das Fieber und alle Krankheitserscheinungen geschwunden. Mit größeren Dosen von 6,0–8,0 erhielt er noch bessere Resultate. Auch in den Fällen, wo Rezidive sich einstellten, war eine Wirkung der Therapie unverkennbar. Bei 30 Fällen hatte er 2 Todesfälle, eine Darmblutung und eine Pneumonie. V. Jacksch und Presser konnten diese Erfolge wenige Jahre darauf bestätigen. Eine längere Zeit verging, ohne daß ihre Befunde nachgeprüft und verwertet wurden, der Weltkrieg sollte auch hier wieder Abhilfe schaffen. 1915 schon berichtete R. Kraus (136) über seine Erfolge mit Kolibazillen bei der Bekämpfung des Typhus abdom. Reibmayer (221), v. Cylharz (54), Luksch (161), Zupnik, v. Müller und Leiner (327) verwandten Staphylo- und Gonokokken, Choleravibrionen und Dysenteriebazillen mit guter Wirkung. Galambos erzielte mit geringeren Dosen von Gono- und Staphylokokken, als sie Besredka für seine Vakzine empfahl, auch nur geringere Erfolge. V. Decastello erreichte

bei allmählicher Steigerung der intramuskulär einverleibten Dosen von Koli- und Dysenteriebazillen lytische Entfieberung seiner Patienten.

Mit Albumosen erzielte Lüdtkke (155) recht gute Resultate. Von 10 Fällen wurden 5 sofort nach der Injektion kritisch entfiebert, an die sich Heilung ohne Komplikation anschloß. Bei den anderen war die Temperaturkurve entweder in 2—3 Tagen zur Norm zurückgekehrt oder es dauerte einige Tage länger. Alle Fälle wurden glatt geheilt. Da die Agglutinationskurve nach seinen Beobachtungen nicht merklich beeinflußt werde, so lehnte er es ab, daß die Entfieberung wie die sich anschließende Heilung durch eine schnellere und stärkere Antikörperbildung bedingt sei. Holler, der eine Erklärung der Wirkung in der gruppenspezifischen Fermentbildung und -wirkung im Sinne Abderhaldens suchte, hatte gleichfalls gute Resultate aufzuweisen. V. Decastello sah bei Verwendung von Albumosen ebenso gute Resultate, wengleich die Wirkung etwas schwächer war als mit Vincent- oder Besredkavakzine. Nolf konnte über gute Erfolge bei Anwendung von Pepton berichten, während Biedls (23) Injektionen von Histamin, einem Spaltprodukt des Histidins, nicht von dem geringsten Erfolg gekrönt wurden.

Mit gewöhnlichem Pferdeserum wurden von Cylharz (54) dieselben guten Resultate erzielt, wie sie Königsfeld (130) mit Immun- und Autoseris, K. Meyer mit Rekonvaleszenten serum zu verzeichnen hatten. Und wenn wir noch der Erfolge gedenken, die R. Schmidt (249) zusammen auch mit Kaznelson und v. Thaller (284a) durch intramuskuläre Injektionen von Milch bei der Bekämpfung des Typhus erzielten — auf die besondere Einwirkung auf das Fieber beim Typhus durch Milchinjektionen, wie sie Saxl sah, haben wir weiter oben schon berichtet — so hätten wir im großen und ganzen das umfangreiche, therapeutische Material in den Kreis unserer Betrachtungen gezogen und wir müssen zugeben, daß die Erfolge der einzelnen Eiweißkörper recht gute sind und daß es sich unbedingt lohnt, die Wirkung unter dem einen Gesichtspunkt der unspezifischen Eiweißkörperwirkung im Sinne einer Protoplasmaaktivierung zusammenzufassen, denn wie sollte sonst die interessante Beobachtung erklärt werden, daß ein natürlicher Malariaanfall, wie Zupnik, v. Müller und Leiner (327) berichten, einen kritischen Temperaturabfall beim Typhus hervorrief, wenn wir nicht die Überschwemmung des Blutes bzw. die Mobilisation der Plasmodien in den Geweben als eine Autoinjektion von Heterovakzine ansehen wollen, die abgebaut wird und nun durch die Eiweißspaltprodukte wirkt?

7. Karzinom und Sarkom.

Die ersten Versuche, neoplastischem Gewebe durch Heterovakzine oder unspezifische Eiweißkörpertherapie, wie wir heute sagen können, beizukommen, basierten auf der Beobachtung, daß interkurrentes Erysipel maligne Geschwülste besonders Sarkome mitunter günstig zu beeinflussen vermag, und gingen von Fehleisen aus, der durch direkte Überimpfung von Erysipel solche Geschwülste zu heilen versuchte. Da diese Behandlung naturgemäß große Gefahren in sich barg, so versuchte man aus den Bakterienkulturen den „wirksamen Körper“ zu isolieren, indem man sich Streptokokkensterilisate und -filtrate und auch Prodigiosusfiltrate herstellte, die man meist direkt in den Tumor injizierte. Petersen (201) konnte auf dem 25. Kongreß der Deutsch.

Ges. f. Chirurgie am 28. 5. 1896 über 10 Karzinom- und 10 Sarkomfälle berichten, die zwischen 10—60 Injektionen erhalten hatten. Bei einem Sarkom der Parotis wurde ein deutlicher Rückgang beobachtet und während eines halben Jahres war kein Rezidiv aufgetreten. Wenn auch bei den anderen Fällen von einem therapeutischen Erfolge nicht gesprochen werden konnte, so müssen wir jedoch heute darauf Gewicht legen, daß sicherlich eine Lokalreaktion erfolgte. In etwa der Hälfte der Fälle konnte er von einer zirkumskripten Erweichung und Verkleinerung der Tumoren sprechen, die mikroskopische Untersuchung der Geschwulstmassen ließ eine seröse Durchtränkung, fettige Degeneration der Geschwulstzellen und beim Streptokokkensterilisat eine stärkere Entzündung, d. h. vermehrte Einwanderung von weißen Blutkörperchen erkennen. Auf dem gleichen Kongreß konnte Senger (257) von einem Sarkomrezidiv nach Schultergelenksresektion berichten, bei dem sich nach Injektionen von Methylviolett nach Mosevig-Morhof ein Erysipel einstellte, an das sich eine Einschmelzung der Tumormassen anschloß. Emmerich und Scholl (76) gingen von der sogenannten Toxinmethode zur Serummethode über, indem sie ihr Krebsheilserum schufen, das nichts anderes war, als kalt sterilisiertes Serum von Schafen, die mit Erysipelkulturen infiziert waren. Auch hier wurde das Serum in den Tumor injiziert; bei 6 Fällen, so berichteten sie 1895, wollen sie, nachdem sich ein umschriebenes, aseptisches Erysipel gebildet hätte, Verkleinerung der Knoten gesehen haben. Angerer (6) machte dagegen im Ärzteverein München Front, da 5 ihrer Fälle von seiner Klinik stammten, er aber keine Erfolge gesehen hätte. Auch Bruns (43a) verhielt sich ganz ablehnend, zumal er darauf aufmerksam machte, daß kein einziger sicherer Krebsfall — dagegen wohl von Sarkom vorliegt, bei dem durch Zufall oder künstlich erzeugtes Erysipel vollständige Heilung erzielt worden sei. Bei seinen 6 Fällen habe er gar keine Wirkung der Injektionen im Sinne eines Stillstandes des Geschwulstwachstums, einer Verkleinerung oder gar eines Verschwindens des Tumors gesehen. Emmerich und Zimmermann (75) veröffentlichten einige Wochen später 5 neue Krankengeschichten über Krebs und Sarkom, bei denen auf die Injektionen Stillstand, in einigen Fällen sogar Verkleinerung der Geschwulst beobachtet wurde. In sehr bedrohlichen Fällen erfolgten nach mehreren Seruminjektionen die Injektionen von virulenten Erysipelstreptokokken, die anstandslos vertragen wurden. Lartschneider (141a) hatte bei 6 Fällen (4 Karzinom, 1 Sarkom, 1 Lymphosarkom) keine positiven Resultate; bei dem letzten Tumor allerdings war ein Zurückgehen der Geschwulst auf die Hälfte zu beobachten und Rosenberg sah bei einem multiplen Rundzellensarkom recht gute Beeinflussung.

Um das Jahr 1914 erregte die Behauptung von O. Schmidt (245) mit seinem Kankroidin (Antimeristem) hervorragende Heilerfolge erzielt zu haben, großes Aufsehen. Er wollte sein Präparat, das aus der Verarbeitung des von ihm angenommenen Erregers aus der Klasse der Myzetozen und der Sporen des Zwischenwirtes des *Mucor racemosus* hervorgegangen war, zwar nicht als Medikament aber als ein immunisatorisches Mittel angesehen haben und veröffentlichte viele gute Resultate mit einer Reklame, die besonders den Widerstand derjenigen hervorrief, die nicht den geringsten Effekt gesehen hatten. Bernhard Shaw (258) kritisierte einen Vortrag von Johnsen in London in der Abernethian Society über das Schmidtsche Serum, in dem jener darauf hinwies,

daß er sich persönlich von der von Schmidt verkündeten Besserung der Kranken durch eigene Untersuchung nicht haben überzeugen können. Den vereinzelt guten Erfolgen von O. Schmidt, Neander (186), Schulhof (254), Aly (5), Janssen (116), Arohnson (11) in den Jahren 1908—1910, auch Czerny (55) berichtete, daß bei einem Drittel von 14 Fällen, welche die Kur vollkommen durchgemacht hatten, zwar von keiner Heilung, wohl aber einer günstigen Beeinflussung gesprochen werden konnte, stehen die negativen Resultate von Winkler (322), Küll (140), Burghart, Kolb (131), Johanessen (118), Mattiesen (166) gegenüber. Es war schade, daß die Reklamewirtschaft der Kölner Firma Schmidt bezüglich einer absoluten Heilwirkung ein Verfahren vollkommen in Mißkredit brachte, daß bei ruhiger exakter Arbeit uns auf dem Gebiete der Proteinkörpertherapie der bösartigen Geschwülste wertvolle Resultate hätte liefern können. Denn wer möchte behaupten, daß es sich bei der Kankroidinwirkung nicht um eine unspezifische Eiweißkörperwirkung handelt? Trotz der pathologisch-anatomischen Untersuchungen von Beresnowsky (17), der in 2 mit Antimeristem behandelten Krebsfällen fand, daß das örtliche Wachstum der Tumoren nicht aufgehalten war, desgleichen keine Verhinderung von Metastasenbildung eingetreten sei, mikroskopisch sich keine Anhaltspunkte für Heilungsvorgänge ergeben hätten — ein Befund, der sich auch in dem einen Falle von Kolb fand — und der im Jahre 1914 von der Firma selber zugegebenen Mängel des Antimeristems, das nur gut in Verbindung mit Röntgen- und Radiumstrahlentherapie wirke (131), stehen wir doch nicht an, in einzelnen Fällen an der lokalen Reaktion nach Kankroidininjektionen nicht zu zweifeln, die von Schmidt in einer serösen Durchtränkung und Durchsetzung des Tumors mit Leukozyten angegeben wurde. In geschlossenen Tumoren trat Erweichung und Verflüssigung auf, die rasch resorbiert würden. Dazu gesellten sich andere Symptome an den erkrankten Organen, wie Schmerzen, bei ulzerativen Prozessen stärkere Blutungen, die zwanglos durch Abstoßung der eingeschmolzenen Partien erklärt werden können, Symptome, die wir bei den Gegnern des Antimeristems besonders betont finden.

Die Versuche, unspezifische Eiweißkörper zu verwenden gegen die bösartigen Geschwülste, sind häufig gemacht worden, wenn auch nicht der Gedanke der Wirkung der Eiweißspaltprodukte vorlag, sondern der, durch Fermentwirkung ein Einschmelzen der Tumormassen zu erreichen; so hatte v. Leyden und Bergell (143) das Pankreatin, Sticker (270) ein aus Tierleber gewonnenes Enzym gebraucht. 1908 konnte Sticker (271) auf der Berl. med. Ges. im Juli berichten, daß bei Anwendung von körperfremdem Eiweiß sich Hammelblut direkt in den Tumor gebracht am geeignetsten erwiesen habe, indem direkt nach der Injektion ein Schwinden des Tumors eintrat, das sich anhaltend fortsetzte und zur regressiven Metamorphose der Knoten führte. Beim Menschen waren Dauererfolge nicht zu erzielen. Bier hatte ähnliche Resultate mit fremdartigem Blute erzielt. Hofbauer sagte auf derselben Gesellschaft, daß die Krebstherapie eine antifermentative sein müsse, da dem Karzinom Fermente innewohnen. Die Injektionen von körperfremdem Eiweiß wirkten antifermentativ zum Teil durch Absorption der Fermente. Er verwandte Rinderserum mit den besten Erfolgen. 1910 deutete Vidal (290) die Einwirkung der Sera gesunder Tiere wie mancher anderer Einflüsse durch die unter Umständen hervorgerufene Hyperthermie, welche die humorale Widerstandskraft vermehre.

Vielleicht könnte sie auch durch Zytolyse, toxische Prozesse und durch die stimulierende Wirkung der Lymphozyten wirksam werden.

Wir sehen also, wie allmählich der Wirkungskreis der Eiweißkörperwirkung weiter gezogen wurde. Ein Jahr darauf erwähnten Kraus und Graff (134), daß bereits Freund und Kaminer festgestellt hatten, daß Normalserum bis zu 85% der Krebszellen zerstöre, Serum Krebskranker dagegen nicht. Sie fanden, daß das Serum von Schwangeren in der ersten Zeit sich wie Normalserum verhielt, später aber die Wirkung schwächer wurde.

Interessant ist eine andere Mitteilung, nämlich die von C. Ritter (230), der durch Anwendung von Hyperämie einen histologisch nachgewiesenen Fall von Sarkom der Schulter zum Verschwinden gebracht hatte, ein Erfolg, der bis jetzt über 10 Jahre rezidivfrei geblieben sei. Er glaubt die Ursache der Wirkung in der Hyperämie zu suchen, ich meine aber, daß die von ihm verwandten Schröpfköpfe nicht nur zu einer Hyperämie, sondern zu einem ziemlich starken Austritt von roten Blutkörperchen aus der Gefäßbahn führten. Und ich könnte mir denken, daß die Resorption der zerfallenen Blutkörperchen Eiweißspaltprodukte zur Wirkung kommen ließ, die ihrerseits wieder nach früheren Darlegungen zur erhöhten Blutzirkulation führten. Vielleicht ließe sich auch hier die Beobachtung von Teilhaber (283) verwerten, der in der Hyperämie des Operationsfeldes ein Schutzmittel gegen Rezidive sieht.

Neuerdings hat v. d. Velden (299) über 6 inoperable Karzinomfälle berichtet, die er vor der Ära der Strahlentherapie mit 10%iger Ovalbumin- und Serumalbuminlösung behandelte. Der Autor war dazu veranlaßt, durch die zuerst von ihm gefundene Tatsache, daß im neoplastischen Gewebe eine veränderte Verteilung von Arzneistoffen (z. B. Jod) stattfinde in dem Sinne, daß eine deutliche Ablenkung in das gering durchblutete Krebsgewebe erfolge (293). Bei 4 seiner Patienten erhielt er die erwartete Lokalreaktion stark und deutlich, die sich in Schwere- und Organgefühl, objektiv in Blutungen, wie sie auch andere beobachtet hatten und in Fieber äußerten, Erscheinungen, die er auf den Zerfall der Tumormassen mit nachfolgender Resorption zurückzuführen sich berechtigt hält. Er will nur auf die nach früheren Überlegungen erwartete, nun auch tatsächlich eingetretene, Lokalreaktion hinweisen, ohne daraus zunächst eine praktische Schlußfolgerung zu ziehen.

Rückwärts schauend müssen wir noch der Versuche gedenken, die von dem Gedanken der passiven Immunisierung ausgingen, einer Therapie, die wir mit einer gewissen Berechtigung als unspezifische Eiweißkörperwirkung ansprechen dürfen.

Schon 1895 berichteten Héricourt und Richet (103) auf der Sitzung vom 29. 4. der Akademie des Sciences von ihrem Serumerfolg, den sie bei einer Frau mit einem rezidivierenden Brustdrüsensarkom gesehen hatten. Sie hatten Teile eines Osteosarkoms zerkleinert, in Wasser gelöst und Tieren injiziert. Nach einiger Zeit hatten sie etwas von dem Blutserum dieses Tieres rings um die Geschwulst eingespritzt. Im ganzen fanden 40 Injektionen statt mit dem Erfolge, daß eine lokale Reaktion in Form einer ödematösen Schwellung des Gewebes und Auftreten von Drüenschwellungen in der entsprechenden Achselhöhle und Leistengegend sich kundgab. Der Tumor ging dann mit den Drüenschwellungen zurück und zwar verminderte sich die Geschwulst bis auf $\frac{1}{3}$.

Außerdem war eine deutliche Gewichtszunahme zu beobachten. 1 Jahr später verfügten sie bereits über 50 so behandelte Fälle (104), bei denen sie sehr oft die vorhandenen Ulzerationen in oberflächliche Vernarbung übergehen sahen, nachdem die Blutungen stark abgenommen hatten. Außerdem fanden sie nicht nur einen Rückgang der Infiltrationen um den Tumor, sondern auch eine Verkleinerung der Geschwulst selbst. Mitunter kam es auch nur zum Stillstand der Krankheitsentwicklung, oder wenn in der Nachbarschaft der früheren Herde Metastasen auftraten, so erfolgte das Wachstum dieser Knoten sehr viel langsamer als das der primären. Sie konnten natürlich nicht von einer Heilung, wohl aber von einer Besserung, wie sie früher nicht zu verzeichnen gewesen war, sprechen.

Ähnlich ging Hoyton (112) vor, der 2 Krebsfälle im Anschluß an eine Operation mit Serum von einem Hunde behandelte, dem er früher ausgepreßten Geschwulstsaft injiziert hatte. Zwar blieb der Krebs nach seinen Beobachtungen unbeeinflußt, die Drüsen wurden aber kleiner und die Schmerzen ließen nach.

Diese Beobachtungen, die im Zeitalter der spezifischen Immunitätsforschung erhoben waren, mußten natürlich auch zur „spezifischen“ Vakzination der bösartigen Geschwülste führen. 1912 wurden die ersten erfolgreichen Tierexperimente von v. Leyden und Blumenthal (30) veröffentlicht bei einem rektumkarzinomkranken Hunde, dem eine Emulsion von Krebszellen in physiologischer Kochsalzlösung eines exstirpierten Mastdarmkrebses eines 2. Hundes injiziert wurde. Schon nach 2 monatlicher Behandlung mit 8tägigen Injektionen erfolgte deutliche Erweichung und Verkleinerung der Tumoren. Ein Jahr später berichtete Jensen (115) über ähnliche Versuche an Mäusen, die er durch losgetrennte Geschwulstzellen des eigenen Tumors aktiv zu immunisieren gedachte. Blumenthal (31) konnte dann den ersten Fall publizieren, bei dem ein Hund mit einem Karzinom der Eingeweide und des Darms mit dem Extrakt eines Teiles seines eigenen Tumors behandelt wurde, mit dem Erfolge, daß der Tumor ganz zum Verschwinden gebracht werden konnte. Coca und Gillmann (51) versuchten dasselbe beim Menschen mit guten Resultaten, indem sie in mehreren Fällen Rezidive verhütet und Reste von Tumoren, die sie operativ nicht ganz entfernen konnten, zum Verschwinden gebracht zu haben glaubten. Durch Pierre Delbet (57) wurde diese Behandlungsweise bekannter und Rovsing sah mit dieser Methode besonders gute Resultate bei bösartigen Tumoren im Anschluß an die Operation, während er eine Wirkung bei Krebsfällen vermißte.

Blumenthal (32) suchte durch ein- bis mehrtägiges Verweilen der Tumorsubstanz im Brutofen die Übertragungsfähigkeit der Geschwulstzellen aufzuheben und will mit diesen Autolysaten besonders bei Sa-Ratten schon nach einer Injektion Tumoren von Hühnereigröße zum Verschwinden gebracht haben. Bei Menschen ist die Autovakzination mit autolysierten Tumoren versucht worden von Pinkuß und Kloninger (209), Klemperer (126), C. Lewin (142), Stammeler (267), Odi, Bertrand und Daels. Während die Resultate von Pinkuß bei inoperablem Ca negativ waren, konnte Bertrand über Heilung eines Mamma-Ca berichten. Besonders auffallend ist ein Erfolg Stammelers, der bei einer inoperablen Krebskranken durch das Autolysat einer exstirpierten Drüse Heilung erzielte. Hinsichtlich der Herdreaktion, die er sehr häufig fand, berichtet er von anfangs stärker auftretenden Schmerzen im Tumor und Zerfall der Geschwulst. Lunkenbein (162), der zuerst bei

subkutanen Injektionen von Autolysaten schon 3 Stunden nach der Injektion eine tagelang anhaltende Schmerzhaftigkeit des Tumors mit geringer Temperatursteigerung und gute Resultate, besonders bei Sa. sah, ging später dazu über, die Injektionen intravenös zu verabfolgen, was Ehrhardt schon mit auffallendem Erfolge bei Krebsmäusen getan hatte — 80% Heilerfolge gegen 5% bei der subkutanen Injektion. Lunkenbein sah schon manchmal nach 24 Stunden Herdreaktionen, die nach 2—3 Tagen recht deutlich wurden. Die entzündlichen Infiltrate in der Umgebung der Geschwülste gingen zurück, ebenso die Drüsenschwellung; der Tumor wurde schärfer abgegrenzt, beweglicher, wurde kleiner und erweichte. Der Autor bringt dies mit der spezifischen Tätigkeit des Autolysats in Zusammenhang, indem er sich auf die Beobachtung stützt, daß er mit Ca-Extrakt bei einem Tumor keine Wirkung sah, der sich später als ein Sarkom entpuppte. Im ganzen verfügt er jetzt über 40 Fälle (163), von denen er glaubte, daß bei ihnen durch die Einverleibung der Geschwulsteiweißkörper die Bildung spezifisch auf das Substrat eingestellter Fermente angeregt werde, die sich der Abwehrtätigkeit des Körpers harmonisch anpassen und unterstützen. — Die Injektionen, die lange fortgesetzt werden müssen, um gute Erfolge zu erzielen, beeinflussen nicht nur den Primärherd, sondern auch die Metastasen. Manchmal sah er erhebliche Krankheitserscheinungen, die er auf die im Autolysat enthaltenen Eiweißabbauprodukte zurückführt.

In das Gebiet der Autovakzination müssen natürlich auch die Fälle gerechnet werden, wo Ex- oder Transsudate von Krebskranken zur Verwendung kamen. Hier liegen die ersten guten Erfolge von Hoden pyl (109) bei Metastasen eines Magenkrebses und von C. Lewin bei ausgedehnter Karzinomatose des Bauchfells vor.

Haben wir es hier nun wirklich mit einer „spezifischen Wirkung“ zu tun? — nach den Arbeiten von Abderhalden (1) über die Abwehrfermente und den Untersuchungen von Epstein, Gambaroff u. a., nach denen durch das Serum der Krebssträger nur Krebseiweiß und umgekehrt Sarkomgewebe nur durch Sarkomserum abgebaut wurde, wäre das ja erwiesen. Ihnen gegenüber stehen die Befunde von Ehrlich, die ihn zur Aufstellung der „Panimmunität“ der bösartigen Geschwülste veranlaßten. Es war ihm nämlich bei Mäusen gelungen zu zeigen, daß mit einem Ca nicht nur gegen alle übrigen Krebse, sondern auch gegen Sarkome und umgekehrt mit Sarkom gegen Ca Schutzwirkung zu erzielen sei. Weiter wäre noch anzuführen, daß man auch mit normalem Gewebe eine gewisse Immunität gegen Geschwülste erreichen konnte und daß es schließlich Fischera gelungen war, mit Autolysaten von embryonalem Gewebe bei Sarkomratten bessere Heilerfolge zu erzielen, als mit Autolysaten von Sarkomen.

Vielleicht ist es nicht uninteressant, zum Schluß noch einer Theorie über das Krebswachstum zu gedenken, da sie uns zum Ausgangspunkt unserer ganzen Betrachtungen zurückführt und des Verhältnisses von Krebs zu anderen Infektionskrankheiten, da wir bei letzteren vielleicht von einer Mitigierung der Geschwülste sprechen können. Weichardt (310) hat sich, angeregt durch das Studium der Eiweißspaltprodukte die Vorstellung gebildet, ob nicht auch das mitunter rapide Wachstum des Krebses vielleicht auch anderer bösartigen Tumoren auf eine Aktivierung der Zellfunktionen zurückgeführt werden könne, indem die wirksamen Eiweißspaltprodukte nicht wie normal aus der Zelle entfernt werden. Nimmt man an, daß die Zellmembranen bei älteren

Individuen an Diffusionsvermögen einbüßen, so wäre eine Wachstumssteigerung durch Anhäufung aktivierender Spaltprodukte denkbar“ (W. Weichardt [313]), eine Vorstellung, die nach dem Vorliegenden recht viel für sich hat.

Bezüglich des Verhältnisses von Krebs zu Infektionskrankheiten ist am bekanntesten wohl die Anschauung von Rokytansky über den Antagonismus von Krebs und Tuberkulose, die sich darauf stützt, daß sehr selten Krebs mit aktiver Tuberkulose vergesellschaftet gefunden wurde, wie z. B. W. R. Williams (320) an seinem Sektionsmaterial beobachten konnte; nur 2 mal fand er bei 136 Fällen eine aktive Tuberkulose. Wenn er weiter sagt, daß an eine geheilte Tuberkulose sich sehr häufig, wenn auch später eine Krebserkrankung anschließt — die meisten Krebskranken sind Glieder einer tuberkulösen Familie — so kann ich mir vorstellen, daß eine chronische tuberkulöse Erkrankung langsam aber sicher den Körper so umstimmt, daß eine Disposition zur Krebserkrankung stattfindet. Andererseits ist von R. Schmidt (246) auf Grund seines eigenen Materials festgestellt worden, daß sich nur sehr selten akute Infektionskrankheiten in der Vorgeschichte von Krebskranken finden. Der Zusammenhang zwischen der Seltenheit von akuten Infektionskrankheiten und Krebs wäre etwa folgender: Entweder die unter anderen auch von Billroth gefolgerte Disposition zu Krebserkrankung bedingte eine natürlich von Fall zu Fall verschieden hochgradige Immunität gegen Krebserkrankung oder aber unter dem Einfluß von akuten Infektionsprozessen könnte der konstitutionelle Boden so umgepflügt werden, daß die Disposition zur Erkrankung mit Krebs bedeutend absinke.

Wir sehen also, daß einmal durch das Überstehen einer chronischen Erkrankung (Tuberkulose) eine Umstimmung des Organismus im Sinne einer Leistungsminderung bzw. geringeren Widerstandsfähigkeit gegen einen 2. Faktor (Tumor, Ca, Sa) stattfinden kann, daß andererseits mehrmalige akute Infektionskrankheiten zu einer Leistungssteigerung bzw. größeren Widerstandsfähigkeit führen können.

In dieser Einkleidung hat R. Schmidt den Gedanken natürlich nicht ausgesprochen, er verbirgt sich aber vielleicht in seinem Hinweise, daß die moderne Hygiene vielleicht nicht ohne Gefahr sei, indem sie den Menschen die Szylla der akuten Infektionskrankheiten glücklich umschiffen läßt, ihn aber gegen die Charybdis des Krebses treibe.

E. Konstitution und kombinierte Therapie.

Wir kommen zum Schluß der ganzen unspezifischen Proteinkörpertherapie und wollen darüber nicht im Zweifel sein, daß manche Resultate durch tastende und glückliche Versuche gewonnen worden sind. Eine Wundertherapie ist die Proteinkörpertherapie noch nicht. Aber wir wollen es noch nicht aus dem Bereich der Möglichkeit stellen, daß der unspezifischen Eiweißkörpertherapie, deren nach außen so verschiedenartig sich kundtuende Wirkung wir auf eine gemeinsame Grundlage zu stellen versucht haben, noch eine große Zukunft beschert sein wird, insbesondere dann, wenn wir gelernt haben, entweder das Studium der Eiweißspaltprodukte weiter erfolgreich zu betreiben, so daß wir die anregenden Spaltprodukte in richtiger Auswahl und Dosierung injizieren können oder aber, wenn es uns gelungen ist, die einzelnen Träger

der Eiweißkörper, wie Serum, Bakterien, Milch richtig zu meistern. Und welches weite Gebiet, das sich eines eingehenden Studiums lohnt, noch vor uns liegt, möge z. B. in der weiteren Erkennung und der möglichen Beeinflussung der Körperkonstitution durch Eiweißkörper gezeigt werden. Wir haben ja des öfteren darüber Andeutungen gemacht, z. B. gehört hierher ja das letzte Kapitel über Krebs- und Infektionskrankheiten; nach der praktischen Seite hin sind hier die Beobachtungen wichtig, die Herz (105) und Karell und Luksch (161) gemacht haben, da es ihnen gelungen ist, Proteinkörper zur Entkeimung von Bazillenträgern erfolgreich zu verwenden. Herz konnte von 5 Typhusbazillenträgern mit Paratyphusvakzine 4 vollkommen bazillenfrie machen, mit Milchinjektionen hatte er sogar in seinen 4 Fällen allemal ein positives Resultat. Wären diese Erfolge nicht dazu angetan, auch bei Diphtherie- und Cholera-bazillenträgern usw. mit Proteinkörperinjektionen vorzugehen oder aber in Malariagegenden die latente Malaria zu erkennen und zu bekämpfen?

Es soll nicht unerwähnt bleiben, daß nach Biedl (23/24) die von Brauer zuerst angegebene Methode von subkutaner Injektion von 5,0 ccm G.-P. die beste ist, um eine latente Malariainfektion hämolytisch wieder manifest werden zu lassen. Wenn Biedl aber sagt: „auf welche Weise das Pferdeserum seine, wie es scheint, stets einsetzende Parasiten mobilisierende Wirkung entfaltet, ist auf Grund der bisherigen Versuche noch nicht zufriedenstellend beantwortet“, so können wir jetzt nach all dem vorliegenden Material sagen: der richtig dosierte Reiz (das Mittel ist gleichgültig) war es, der eine Protoplasmaaktivierung, hier Mobilisation und Vermehrung der Plasmodien hervorrief.

Scherber (240) will durch intraglutäale Injektion von 10,0 Milch eine latente Lues gewissermaßen mobilisiert haben, denn in einem großen Prozentsatz seiner Fälle sah er 8 Tage nach der Injektion die vorher negative Wassermannsche Reaktion positiv werden. R. Müller (184) will solche Beeinflussung nicht regelmäßig gesehen haben, trotzdem glaube ich, daß wir durch die Applikation eines zweckentsprechenden Reizes sehr gut imstande sein können, festzustellen, ob eine latente Lues vorliegt oder nicht oder eventuell den Umschlag der Wassermannschen Reaktion vom negativen zum positiven Ausfall am Ende einer Kur sehr wohl dazu benützen können, zur Beurteilung, ob diese Kur wirksam gewesen ist oder nicht.

In das Gebiet der Konstitutionsumwandlung gehört vielleicht auch die Beobachtung Schimmerts (242), der bei Tropenfieber nach Eigenseruminjektionen die vorher unwirksame Chininbehandlung wieder wirksam werden sah.

Dieser Erfolg leitet uns hinüber zu der neuesten Proteinkörpertherapie in Form der gemischten Therapie, die durch Edelmann (72) neuerdings wieder in Anwendung gekommen ist. Dieser Autor hatte den Gedanken, beim akuten Gelenkrheumatismus durch eine vorangehende Milchinjektion den Organismus zu kräftigen, den erkrankten Herd gewissermaßen zu sensibilisieren und für eine nachfolgende Salizylsäuretherapie besonders aufnahmefähig zu machen. Er will damit auch eine bedeutende Abkürzung des Fiebers erreicht haben. Bei der Bekämpfung der progressiven Paralyse ist diese gemischte Behandlung von Wagner durch Anwendung von Tuberkulin und Quecksilber schon in die Tat umgesetzt und von Kyrle (141) liegen bei der Behandlung der Syphilis durch Injektionen von Milch und Quecksilber Resultate vor, die dieser Therapie zur weiteren Anwendung verhelfen werden, denn es gelang ihm, durch geringere

Mengen von Quecksilber, als sie früher benötigt wurden, die Primär- und Sekundärscheinungen zum Verschwinden zu bringen, wie den positiven Ausfall der Wassermannschen Reaktion in einen negativen zu verwandeln.

Als „letzte Neuheiten“ bezüglich der kombinierten Behandlung liegen die Versuche von Pranter (214) vor, der mit Rohrzuckerlösung und Salvarsan besonders bei den Neurorezidiven der Lues eine günstige Beeinflussung gesehen haben will und schließlich die Mitteilungen von Luithlen (154), der bei Hauterkrankungen, die mit größter Wahrscheinlichkeit auf Störungen endokriner Drüsentätigkeit zurückgeführt werden müssen, durch Kombination seiner sogenannten Kolloidtherapie (Aderlaß von 120 ccm, am nächsten Tage Injektion von 2,0 Eigenserum) mit organtherapeutischen Mitteln, besonders beim Pruritus vulvae, Ekzemen, juveniler Akne recht gute Erfolge sah, die z. B. bei der letzten Affektion Pick (207) mit einfacher Darreichung von Organextrakten der Keimdrüsen oraler sowie subkutaner erreicht haben will.

Literatur.

1. Abderhalden, Abwehrfermente. 4. Aufl. Berlin. 1914.
2. — und Pincussohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. 61.
3. Adler, Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 10.
4. Alwens, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 23, S. 626.
5. Aly, nach Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 19, auf dem Ärzteverein in Hamburg 26. 4. 1910.
6. Angerer, Münch. med. Wochenschr. 1895, S. 503.
7. Angyan, J. v. und von den Velden, Biochem. Zeitschr. 1912, 43, Nr. 3.
8. Antoni, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 27, S. 746.
9. Ardin-Delteil - Nègre und Raynaud, Ann. l'inst. Pasteur 1913, v. 25. Aug.
10. Arndt, Die Neurasthenie 1885 und biologische Studien 1892.
11. Arohanson, Zeitschr. f. Krebsforsch. 9, S. 367.
12. Asher, Biochem. Zeitschr. u. Zeitschr. f. Biol. 1908ff.
13. Baerthlein und Thoma, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 20, S. 561.
14. Benjamin und Witzinger, Zeitschr. f. Kinderheilk. 1911, 2, Heft 2/4, 3, Heft 1.
15. Bennecke, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 35, S. 1926.
17. Beresnowsky, Zeitschr. f. Krebsforsch. 9, S. 373, 250; vgl. Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 32.
18. Bertin, Gaz. méd. de Nantes 1895, Nr. 4.
19. Besredka, Berl. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 3, S. 97.
20. Bessau, Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 17, S. 499.
21. Bettinger, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 5, S. 125.
22. Biach, Wien. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 49.
23. Biedl, Prag. med. Wochenschr. 1915, Wien. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 5.
24. — Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 17, 527.
25. Bier, August, Hyperämie als Heilmittel. V. Aufl. 1907, Vogelverlag Leipzig.
26. — Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 6, S. 164.
27. Bingel, Die Behandlung der Diphtherie mit gewöhnlichem Pferdeserum. Vogel-Verlag, Leipzig 1918.
28. Binswanger, zit. nach Kaznelson: Therap. Monatsh. 1917, Nr. 11.
29. Bloch, Die allgemeine Bedeutung der Dermatomykosen. Halle 1913. Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 22 u. 23.
30. Blumenthal, F., Dtsch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 36, S. 637.
31. — Rev. et Extraits des sciences pures et appliquees 1907, Nr. 24.
32. — Med. Klinik 1910, Nr. 50; Zeitschr. f. Krebsforsch. 1912, 11.
33. Boehalli, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 330.
34. Boehnke, Hamburger und Schelenz, Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 6, S. 134.
35. — Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 21, S. 565.

36. Bonhoff, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 42, S. 1153.
37. Borai, Wien. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 16.
38. Borchardt, L., Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 31, S. 870.
39. Brach und Fröhlich, Wien. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 23.
40. Brauer, Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 17.
41. — L., Die Ruhr, ihr Wesen und ihre Behandlung. H. Kornfeld.
42. Brieger und Wassermann, Dtsch. med. Wochenschr. 1896, Nr. 46, S. 737.
43. Bruck, Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 13, S. 347.
- 43a. Bruns, P., Dtsch. med. Wochenschr. 1895, Nr. 20, S. 313.
44. Buchner, Berl. klin. Wochenschr. 1890, S. 216; Münch. med. Wochenschr. 1891, Nr. 3.
45. Bürger und Hagemann, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 8, S. 207.
46. Bürcker, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1904, **102**; 1907, **118**.
47. Burghart, Münch. med. Wochenschr. 1904, S. 2317, ref.
48. Cantu, Münch. med. Wochenschr. 1897, S. 1188.
49. Cemach und Weleminsky, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1918, S. 125.
50. Citron, Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 33, S. 777; Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 39.
- 50a. Claus, M., Med. Kl. 1920, Nr. 38, S. 987, Nr. 39, S. 1016.
51. Coca und Gillmann, The Philippine. Journ. of sciences 1909 zit. nach C. Lermi
i. Ergebn. f. inn. Med. u. Kinderheilk. 1912, S. 575.
52. Conradi und Bieling, Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 42, S. 1280.
53. Cylharz und Neustadt, Wien. med. Wochenschr. 1915, Nr. 36 u. 37.
54. — Wien. klin. Wochenschr. 1915.
55. Czerny, Vinc., Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 17, S. 889.
56. Decastello, v., Beibl. z. d. Mitt. d. Gesellsch. f. i. Med. u. Kinderheilk. Wien 1916,
Heft 1, Wien. med. Wochenschr. 1915, Nr. 52.
57. Delbet, P., Deux confer. internat. pour l'edute du cancer. Paris 1910, F. Alcan.
58. Deußing, R., Med. Klinik 1919, Nr. 10, S. 236.
59. Deutsch F. u. R. Priesel, Med. Klinik 1920, Nr. 23, S. 602.
60. Dewar, nach Therap. Monatsh. 1910, S. 271.
61. Döderlein, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 17, S. 449.
62. Döllken, Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 46, S. 1807.
63. — Berl. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 46/47.
64. — Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 10, S. 226.
65. — Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 18, S. 480.
66. Dold, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig.** 1912.
67. — und Rados, Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 31, S. 1492.
68. Dziembowsky, v., Dtsch. med. Wochenschr. 1915, S. 1331.
69. — Med. Klinik 1916, Nr. 45, S. 1174.
71. Eckstein, L., Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 1723.
72. Edelman, Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 16.
73. Eggerth, Wien. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 16.
74. Elschning, Med. Klinik 1917, Nr. 17.
75. Emmerich und Zimmermann, Dtsch. med. Wochenschr. 1895, Nr. 43, S. 706.
76. — und Scholl, Dtsch. med. Wochenschr. 1895, Nr. 17; Münch. med. Wochenschr.
1894, Nr. 28ff.
77. Engel, Therap. Monatsh. 1902, S. 448.
78. Feer, E., Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 343.
79. Fainsinger, Wratschebnaja Gazetta Nr. 48, S. 1726.
80. Fischer nach Kaznelson, Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 17.
81. Fleckseder, Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 21.
82. Fränkel, Eugen, Dtsch. med. Wochenschr. 1893, Nr. 41, S. 985.
83. — Manfred, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 9, S. 242.
84. Freund, R., Med. Klinik 1911, Nr. 10, S. 371.
85. — H., Med. Klinik 1920, Nr. 17, S. 437.
86. Friedberger, Lit. in seiner Darstellung d. Anaphylaxie in Kraus-Brugschs Handb.
87. — Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 7, S. 151.
88. Friedemann, Ulr., Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 47, S. 1293.

89. Friedländer, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 38, S. 2038.
90. — Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 42.
91. Gamaleia, Ann. de l'inst. Pasteur 1888 toux 12, p. 226.
92. Gorn, Dtschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr., **Orig. 20**, Heft 3.
93. Grau, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **101**, S. 150; Dtsch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 27.
94. Gröer, v., Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 39, S. 1312.
95. — Wien. klin. Wochenschr. 1915, S. 686.
96. — Zeitschr. f. d. ges. Med. 1918, 3. Heft.
97. Grote, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 50, S. 1384.
98. Hart, C., Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 5, S. 101ff.
99. Hartoch und Sirenskiy, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig. 8**, 1911, S. 602.
100. Hasenbein, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 43, S. 1222.
101. Hassel, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 29, S. 819.
102. Heilner, Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 29, S. 932.
103. Héricourt und Richet auf der Sitzung der Acad. des Sciences 1895 nach Münch. med. Wochenschr. 1895, S. 507.
104. — — ebenda, S. 1158.
105. Herz, A., Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 41.
106. Herzfeld, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 34, S. 954.
107. Hoffmann, E., Dermatol. Wochenschr. 1919, Nr. 1.
108. Hodel, Schweiz. Korrespbl. 1919, S. 310.
109. Hodenpyl, Med. record 1910.
110. Holler, Med. Klinik 1915, Nr. 23/24; Zeitschr. f. klin. Med. **81**.
111. Hohlweg, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 5, S. 122.
112. Hoyton, Brit. med. Journ. 1902 v. 25. 10.
- 112a. Huber und Blumenthal, Berl. klin. Wochenschr. 1897, Nr. 31.
113. Jakob, Münch. med. Wochenschr. 1918.
114. Ichikawa, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig. 23**, 1914.
115. Jensen, Zentralbl. f. Bakteriol. 1903, **34**.
116. Jenssen, Dtsch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 16.
117. Joannovics, Wien. klin. Wochenschr. 1919, S. 221.
118. Johanessen, Zentralbl. f. Gynäkol. 1912, Nr. 14.
119. Isaac, Therap. Monatsh. 1919, Nr. 3, S. 93.
120. Karczag, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **12**, Heft 1, S. 1.
121. Karell und Luksch, Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 7.
122. Kassowitz, Therap. Monatsh. 1898, Nr. 6, S. 305.
123. Kast, Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1896.
124. Kauffmann, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 23, S. 1260.
125. Kirstein, Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 11, S. 325.
126. Klemperer, Der jetzige Stand der Krebsforschung. Berlin 1912. A. Hirschwald.
127. Klingmüller, Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 41, S. 1294.
128. Koch, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 47; Berl. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 26, S. 685.
129. Königer, H., Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 49, S. 1410 u. Münch. med. Wochenschrift 1920, Nr. 8, S. 205.
130. Königsfeld, Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 8, S. 253.
131. Kolb, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 20, S. 1076.
- 132a. Kolle und Schloßberger, Med. 1919, Nr. 1 u. 4.
- 132b. — — Ebenda, Nr. 23.
133. Korbsch, Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 50, S. 1196 u. ff.
134. Kraus und Graff, Ges. d. Ärzte in Wien 3. u. 4. II. 1911 nach Therap. Monatsh. 1911, S. 245.
135. Kraus, Wien. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 2.
136. — Wien. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 51 u. Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 17.
137. — und Mazza, Dtsch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 39.
138. Krebs, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 18, S. 486.
139. Krehl und Matthes, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1895, **35**, S. 222.

140. Küll, Med. Klinik 1910, Nr. 36, S. 1414.
141. Kyrle, Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 22.
- 141a. Lartschneider, nach Münch. med. Wochenschr. 1896, S. 692.
142. Lewin, Therap. d. Gegenw. 1913, S. 253.
143. Leyden, v. und Bergell, zit. nach O. Schmidt, Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 27.
144. Lindig, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 33, S. 921; Dtsch. med. Wochenschrift 1921, Nr. 21, S. 585.
145. Linser, P., Über neue Bestrebungen zur Heilung von Hautkrankheiten durch Blutverbesserung. Halle 1913, Verlag Machold.
146. Loeb, zit. nach Löwenfeld und Pulay, Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 19.
147. Löwenfeld und Pulay, Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 19.
148. Löwenstein, Therap. d. Gegenw. 1915, Nr. 9.
149. Löwy, Zentralbl. f. inn. Med. 1916.
150. — Dtsch. Arch. f. klin. Med. **120**.
151. — Luksch und Wilhelm, Wien. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 28.
153. Lubliner, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 20, S. 547.
154. Lüdke, Ergebn. d. inn. Med. **4**, 1909.
155. — Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 10, S. 321.
156. Luithlen, Wien. med. Wochenschr. 1919, Nr. 21/22; Wien. klin. Wochenschr. 1911 u. 1912; Wien. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 17 u. 45, S. 1836.
157. — Wien. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 17; Med. Klinik 1913, Nr. 42.
158. — Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 16, S. 447.
159. — Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 17.
160. — Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, **Orig.** **131**, 1921, S. 148.
161. Luksch, Wien. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 26.
162. Lunkenbein, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 35, S. 1931.
163. — Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 19, S. 1047.
164. Mack, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 34, S. 983.
165. Matthes, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1894, **54**, S. 39.
166. Mattiesen, Arch. f. Gynäkol. **109**, Heft 3.
167. Mattko, Wien. klin. Wochenschr. 1915; Wien. med. Wochenschr. 1915, Nr. 34 u. 35.
168. Mayer, A., Zeitschr. f. d. ges. exp. Pathol. u. Therap. 1917, **19**.
169. — und Linser, zit. nach Spiethoff, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 10.
170. Maixner und Decastello, Med. Klinik 1915, Nr. 1.
171. Meyer, F., Berl. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 26 u. 33.
172. — S., Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 31.
173. Modrakowsky und Orator, Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 35.
174. Moll, Wien. klin. Wochenschr. 1903, Nr. 44, S. 1215. Hofmeisters Beitr. IV 563 u. 578; Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **4**, 578.
175. Moog, Dtsch. med. Wochenschr. 1914, S. 248; Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 16, S. 388.
176. Much, zit. nach Weichardt, Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 22.
177. — Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 18, S. 483.
178. Müller, Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 27.
179. — und A. Weiß, Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 3; Wien. med. Wochenschr. 1916, Nr. 48.
180. — — Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 9.
181. — und Zalewsky, Med. Klinik 1918, Nr. 47.
182. — E. F., Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 43, S. 1233.
183. — Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 47, S. 1349.
184. — R., Sitzung d. Wien. Dermatol.-Ges. v. 12. XI. 1916.
185. Munk, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 5, S. 119.
186. Neander, Dtsch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 5, S. 227.
187. Neumayer, Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 44, S. 1230.
188. Neustadt und Marcovici, Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 11, S. 381.
189. Nolf, Ergebn. f. inn. Med. u. Kinderheilk. **10**, 1913.
190. Obermeier und Pick, **63**, zit. nach Weichardt, Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 22.

191. Örtel, Beitr. z. Anat., Physiol., Pathol. u. Therap. d. Ohr., d. Nase u. d. Hals. 1913, S. 174.
192. Ogata, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Path. 52 u. 53.
193. Opitz und Friedrich, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 1, S. 1.
194. Oppenheim, Wien. klin. Wochenschr. 1917.
195. Oswald, Zeitschr. f. phys. Chem. 1901, 32. Die Schilddrüse in Phys. u. Pathol. 1916.
196. Päßler, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1905, 82.
197. Paltauf, Wien. klin. Wochenschr. 1915, S. 631.
198. Patschkowsky, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 20, S. 531.
199. Pescarolo und Quadrone, Zentralbl. f. inn. Med. 1908, Nr. 40.
200. Peters, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 13, S. 354.
201. Petersen, Berl. klin. Wochenschr. 1896, S. 529.
202. Petruschky, Dtsch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 12, S. 212.
203. Pfeiffer, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1894, 16, S. 268.
204. — und Prausnitz, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 124.
205. Pfitz, Therap. d. Gegenw. 1919, Nr. 3.
206. Pick, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. 131, 1921, S. 352.
207. — und Hashimoto, Zentralbl. f. Physiol. 27, 1913, Nr. 16; Arch. f. Pathol. u. Pharmakol. 1914, 76, S. 89.
208. Pilez und Mattauscheck, Nach Luithlen, Wien. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 52.
209. Pinkuß und Kloninger, Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 42, S. 1941.
210. Pirquet, v. und Schick, Die Serumkrankheit.
211. Pfuhl, C., Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 23, S. 614.
212. Popielsky, Arch. f. d. ges. Physiol. Pflügers 1909, S. 394.
213. Possek, Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 3.
214. Pranter, Wien. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 16, S. 183.
215. Prinzing, Therap. Monatsh. 1918, Nr. 1, S. 16.
216. Putzig, Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 7, S. 151.
217. Roubitschek, Wien. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 26, S. 706.
218. Raynaud, Presse méd. 1911.
219. Reese, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 27, S. 747.
220. Rehder, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1916, 120.
221. Reibmayr, Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 18, S. 610.
222. Reinhardt, Berl. tierärztl. Wochenschr. 1916, S. 601.
223. Reiß und Jungmann, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1912, 106, S. 70.
224. — und Herz, Münch. med. Wochenschr. 1915, S. 1177.
225. — E., Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 1328.
226. Reiter, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 7, S. 175.
227. Reuß, v., Med. Klinik 1915, Nr. 50, S. 1370.
228. Ribbert, Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 10, S. 278.
229. Riese, Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 44, S. 1044.
230. Ritter, L., Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 36, S. 1161.
231. Rogge, Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. 1917, 106, S. 167.
232. Rohanyi, Zeitschr. f. klin. Med. 83.
233. Rübsamen, W., Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 20.
234. Rumpel, Münch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 1, S. 38.
235. Rumpf, Dtsch. med. Wochenschr. 1893, S. 987.
236. Sachs, Wien. klin. Wochenschr. 1918.
237. Saxl, Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 30 u. 33; Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 3.
238. Schäfer, Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 49, S. 162.
239. Schelenz, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 38, S. 1050.
240. Scherber, Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 3, S. 77.
241. Schick, Kassowitz und Busanhi, Zeitschr. f. d. ges. Med. 1916.
242. Schimmert, Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 16.
243. Schittenhelm und Weichardt, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 34; desgl. 1911, Nr. 16, 1912, Nr. 2 u. 20.
244. — Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 18; Therap. Monatsh. 1918, Nr. 4 u. 5.

245. Schmidt, O., Wien. med. Wochenschr. 1908, Nr. 27 u. 28; Zentralbl. f. Gynäkol. u. Geburtsh. 1911, Nr. 51 u. 52; Mitt. aus Dr. Schmidts Laboratorium f. Krebsforschung, Heft 2 usw.
246. — R., Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 42.
247. — Prag. med. Wochenschr. 1915, Nr. 14.
248. — Med. Klinik 1916, Nr. 7, S. 171.
249. — und Kaznelson, Zeitschr. f. klin. Med. 83, S. 79, 275.
250. — Zeitschr. f. klin. Med. 85, S. 303.
251. Scholz, Fortschr. d. Med. 1903, Nr. 11.
252. — Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 19.
253. — Äußere Behandlung der Hautkrankheiten 1919; Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 19.
254. Schulhoff, Gyogyaszat 1909, Nr. 43.
255. Schultz, Therap. Monatsh. 1918, Nr. 1, S. 12.
256. Schulz, Hugo, Zur Lehre von der Arzneiwirkung. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 108, Nr. 32. Vorles. über Wirkung und Anwendung der unorganischen Arzneistoffe, Thiemeverlag, Leipzig.
257. Senger, Berl. klin. Wochenschr. 1896.
258. Shaw, Medic. Press vom 16. 3. 1904.
259. Sieber, Sbornik lekarsky 1913.
260. Siegert, Zeitschr. f. Veterinärkunde 1917, Nr. 8.
261. Singer, Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 6, S. 183.
262. Sladek und Kotlowsky, Wien. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 35.
263. Spiethoff, Med. Klinik 1913, Nr. 45 und Dermatol. Wochenschr. 72, 1921.
264. — Med. Klinik 1916, Nr. 47/48.
265. Starkenstein, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 8, S. 205.
266. Stäubli, zit. nach Weichardt, Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 22.
267. Stammler, Verh. d. Ges. f. Chirurg. 1913, 1, S. 49.
268. Stern, R., Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankheiten. 16, 3. Heft.
269. Stettner, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 46, S. 1314.
270. Sticker, Dtsch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 38, S. 1521.
271. — nach Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 27.
272. Stieda, Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 3, S. 75.
273. Stoeber, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 16, S. 446.
274. Straßberger, Wien. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 14, S. 162.
275. Strümpell, Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 40.
276. Svestka und Marek, Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 13 u. 14.
277. Szily v. und Beßko, Berl. tierärztl. Wochenschr. 1915, Nr. 44.
278. — und Schiller, Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 50.
279. — und Sternberg, Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 4, S. 131.
280. — — Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 1918, 60.
281. — und Stransky, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 2.
282. Talmon, nach Berl. klin. Wochenschr. 1901, S. 732.
283. Teilhaber, Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 48.
284. — Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 44, S. 1260.
- 284a. Thaller, v., Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 4.
285. Thiers, Zentralbl. f. Gynäkol. 1914, Nr. 34.
286. Treupel, Med. Klinik 1915, Nr. 33, S. 913.
287. Trommsdorff, zit. nach Weichardt, Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 22.
288. Udgreen, Milchinjektion in der Ophthalmologie. Stockholm 1918.
289. Vaubel, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 3, S. 70.
290. Vidal, nach Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 46; auf dem II. internat. Kongr. f. Krebsforsch. 1.—5. Okt. 1910 zu Paris.
291. Virchow, R., Zellularpathol. 4. Aufl. 1871, S. 334. — Über Reizung und Reizbarkeit Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 14, S. 1858 und ebenda 49, S. 146. Über die Reizbarkeit.
292. Vömel, Zeitschr. f. ärztl. Landpraxis 1895, Nr. 6.
293. v. d. Velden, Biochem. Zeitschr. 1908, 9.

294. v. d. Velden, Therap. Monatsh. 1911; Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 7, S. 290; Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. 8, S. 346.
295. — Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 52.
296. — Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1914, 113.
297. — D. Arch. f. klin. Med. 1914, 114.
299. — Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 21, S. 481.
300. Wachter, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 1183.
301. Waele, de, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig. 16** u. **17**.
302. Wagner, v., Jauregg, Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 1.
303. Weichardt, Serol. Studien, 1905. Stuttgart, Ferd. Enke.
304. — Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 39.
305. — Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 28, S. 906.
306. — Schittenhelm, Grieshammer und Hartmann, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **10** u. **11**, 1912.
307. — Über Ermüdungsstoffe, im Handb. v. Kolle und Wassermann 1913, **2**, S. 1499. Fischerverlag, Jena; derselbe Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr., **Orig. 22**, Heft 4/5. Weichardt und Schwenk, Hoppe-Saylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **83**, Heft 5. Dieselben, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig. 19**, Heft 5.
308. — Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 45, S. 1525/26 u. Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 39.
309. — und Schittenhelm, Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 22 und Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig. 14**, 1912.
310. — Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 22, S. 581.
311. — und Schrader, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 11.
312. — 1920, S. 91, S. 1085.
313. — Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 12, S. 365 u. 366.
314. Weil und Felix, Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 31.
315. Weiß, Prag. med. Wochenschr. 1895, Nr. 12—14.
316. Weißbecker, Münch. med. Wochenschr. 1898, Nr. 7, 8, 39.
317. Wells, C. W., R. C. Blankinship, Journ. of the Americ. med. assoc. 1919, Nr. 6.
318. Wichura, Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 3, S. 78.
319. Wiesner, v., Wien. klin. Wochenschr. 1915, S. 686; Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 49.
320. Williams, W. R., Edinb. med. Journ. Okt. 1898.
321. Windesheim, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 40, S. 2235.
322. Winkler, Med. Klinik 1909, Nr. 44, S. 1663.
323. Wirth, Dtsch. med. Wochenschr. 1909, S. 909.
324. Wodak, Wien. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 51.
325. Zimmer, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 18, S. 539. Derselbe, Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 20, S. 508.
326. Zirm, Wien. med. Wochenschr. 1921, Nr. 12, S. 548. Derselbe, Wien. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 41.
327. Zupnik, v. Müller und Leiner, Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 3.

VI. Die Encephalitis lethargica¹⁾.

Von

Werner Gottstein-Charlottenburg.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Name und Bedeutung der Krankheit	394
Zur Geschichte ähnlicher Epidemien	398
Die Ätiologie der „Encephalitis lethargica“	407
Die epidemische Verbreitung	407
Die Frage nach dem spezifischen Erreger	413
Direkte Übertragung	418
Konstitution, Disposition, Exposition	422
Der indirekte Zusammenhang zwischen Grippe und „Encephalitis lethargica“	425
Die Klinik der „Encephalitis lethargica“	429
Das Schlafproblem und die Lethargie	429
Typus choreaticus der Kinder	434
Die fulminant tödlich verlaufenden Fälle	439
Die akut und subakut verlaufenden Fälle	441
Die Prodrome	441
Der Versuch einer Einteilung nach Symptomenkomplexen und Lokalisationen	446
Der amyostatische Symptomenkomplex	446
Zur Symptomatologie	450
Die myoklonische Form und der Singultus epidemicus	452
Die lethargische Form	453
Der Liquor	455
Zur Differentialdiagnose	456
Die chronisch verlaufenden Fälle und Ausheilungsstadien	459
Die Restzustände	460
Die pathologische Anatomie der „Encephalitis lethargica“	463
Zusammenfassung	469
Literatur	469

Name und Bedeutung der Krankheit.

Im Mai des Jahres 1917 beschrieb Economo ein eigentümliches Krankheitsbild, das nicht allein in klinischer und pathologisch-anatomischer Beziehung neue Fragen an die Forschung stellte, sondern auch die normale Physiologie beschäftigte. Die neue Krankheit erweckte allgemein die Aufmerksamkeit,

¹⁾ Mit dem zweiten Preis gekennzeichnete Arbeit der Hufelandschen Gesellschaft (Alvarengapreis 1921). Aus dem pathologischen Institut (Prof. Dr. Versé) und der I. inneren Abteilung (Prof. Dr. U m b e r) des Krankenhauses Westend-Charlottenburg.

noch bevor sie sich als Epidemie über alle Länder hinzog und noch ehe die klinischen Erscheinungsformen, welche in den folgenden Jahren berichtet wurden, sich in ihren Einzelheiten und Deutungen so vielgestaltig zeigten, daß der Name, den *Economio* dieser Krankheit gegeben hatte, „*Encephalitis lethargica*“, zu eng gefaßt erschien. Seit Weihnachten 1916 beobachtete *Economio* an der psychiatrischen Klinik in Wien eine Reihe von Krankheitsfällen, die keiner der gebräuchlichen Diagnosen entsprachen, untereinander jedoch eine gewisse Ähnlichkeit in ihrer Entstehungsart und Symptomatologie zeigten. Es handelte sich um eine Art Schlafkrankheit von meist schleppendem Verlauf, deren erste Symptome gewöhnlich akut mit Kopfschmerzen und Übelkeit einsetzten. Dann trat ein Zustand von Somnolenz, häufig mit lebhaften Delirien gepaart, ein; der Patient ließ sich leicht daraus erwecken, gab geordnete Auskunft, erfaßte richtig die Situation, befolgte korrekt Aufträge, vermochte zu stehen und zu gehen, verfiel aber, sich selbst überlassen, sofort wieder in seinen Schlummerzustand. Diese deliröse Somnolenz konnte nun progressiv, rapid oder im Laufe einiger Wochen, zum Tode führen, oder aber sie dauerte mit stundenweisen, tagweisen oder noch größeren Schwankungen in der Tiefe der Bewußtseinstörung, welche von einfacher Schläfrigkeit bis zum tiefsten Sopor und Koma gehen konnte, an; oder es trat allmählich eine Besserung ein; die Patienten waren dann aber noch lange psychisch geschwächt. In den ersten Tagen stellten sich einzelne meningeale Reizsymptome, doch niemals in sehr ausgeprägter Weise, ein. (Geringe Nackensteifigkeit oder bloß Druckempfindlichkeit des Nackens, Klopfempfindlichkeit des Schädels, Druckempfindlichkeit der Bulbi, nur selten eine Andeutung von Kernig.) Die Temperatur wies keinen bestimmten Typus auf. Die Höhe des Fiebers schien von keiner Wirkung auf den Verlauf und die Symptome der Krankheit zu sein, sogar die Tiefe des somnolent-delirösen Zustandes war vom Fieber ganz unabhängig. Zu den allgemeinen Symptomen gesellten sich in der Regel auch Lähmungserscheinungen, sowohl im Gebiet der Hirnnerven als auch der Extremitäten. Vor allem waren die Augenmuskeln befallen und Störungen derselben konnten als erstes Symptom das Krankheitsbild eröffnen. So schilderte *Economio* in seinem ersten Bericht vom Mai 1917 das klinische Bild der „*Encephalitis lethargica*“ und veranschaulichte die einzelnen Symptome an 7 Krankengeschichten. Er sah schon damals diese Gehirnentzündung als eine selbständige Krankheit an, die streng geschieden werden müßte von einer Reihe anderer Enzephalitiden. Diese Ansicht stützte sich auf eingehende ätiologische, pathologisch-anatomische und klinische Studien. Die bakteriologischen Untersuchungen, welche v. Wiesner am Leichenmaterial anstellte, schienen einen besonderen Erreger, den *Streptococcus pleomorphus*, zu ergeben. Die histologischen Befunde zeigten bestimmte charakteristische Veränderungen der Gehirnssubstanz. Die klinischen Formen waren in den zuerst beobachteten Fällen von einer so überraschenden Einheitlichkeit, daß man sie leicht unter dem einen Namen „*Encephalitis lethargica*“ zusammenfassen konnte. Während der drei Jahre, in denen aus ganz Europa, aus Amerika, Indien und Australien über diese neue Krankheit berichtet wurde, haben sich die Fragestellungen über die Natur dieser Hirnentzündung gewandelt. Zuerst war es nur der klinische Symptomenkomplex, der allgemein die Aufmerksamkeit erregte. Das Auftreten einer Schlafkrankheit in Europa, welche der Nelanane ähnlich war,

ohne daß man die bekannten Erreger der verheerenden tropischen Seuche fand, war zunächst am auffälligsten. Die Aussicht, durch pathologische Untersuchungen dem physiologischen Problem des Schlafes, besonders der Lokalisation eines umschriebenen Schlafzentrums näher zu kommen, regte zur wissenschaftlichen Forschung an. In erster Linie erschien aber die neue Krankheit von epidemiologischer Bedeutung. Es lag nahe, daß Europa unter den vielen drohenden Kriegsseuchen mit einer in unserem Erdteil noch nicht aufgetretenen Epidemie zu rechnen hatte, welche der Schrecken der einheimischen Bevölkerung Afrikas war, jährlich dort viele Opfer forderte und sich ähnlich äußerte wie die von *Economio* beobachtete Schlafkrankheit. Das Interesse an dem klinischen Bilde ist im Laufe der Jahre etwas zurückgetreten. Der Name „*Encephalitis lethargica*“ ist zwar geblieben, die Mehrzahl der Autoren, welche die Seuche später beschrieben haben, gebrauchten ihn bewußt, auch wenn sämtliche von ihnen geschilderten Fälle sich durch ganz entgegengesetzte Symptome äußern, auch wenn deliröse Zustände mit hartnäckiger Schlaflosigkeit im Vordergrund des Bildes stehen. Die von *Economio* in seiner ersten Veröffentlichung gegebene Bezeichnung war die am meisten bekannte und wurde fast allgemein auch im Ausland angewendet. Die später gegebenen Namen, welche ich einzeln bei der Schilderung der klinischen Erscheinungsformen nennen werde, griffen in gleicher Weise ein für viele Fälle besonders charakteristisches Bild heraus, ohne jedoch umfassender zu sein. Diese Bezeichnungen, welche bald die choreatischen, bald die delirösen Formen in den Vordergrund stellten, sind nicht so allgemein in den Sprachgebrauch übergegangen. Außerdem nannte man nach *Strümpells* Vorschlag die Krankheit vielfach „*Encephalitis epidemica*“, eine Diagnose, welche der Charakteristik aller Einzelbilder weiteren Spielraum läßt, wie auch die kürzlich von *Jaffé* vorgeschlagene „*Encephalitis infectiosa*“. Während also viele Autoren bei der Benennung der neuen Krankheit nach *Economos* Vorbild die symptomatischen Einzelheiten in den Vordergrund stellten, einige andere nach dem Vorschlag von *Strümpell* eine allgemeine Bezeichnung wählten, glaubten andere ohne weiteres den Zusammenhang mit der Grippe betonen zu müssen. *Speidel* hat zuerst vom klinischen Standpunkt die Trennung zwischen Grippe-enzephalitis und „*Encephalitis lethargica*“ verworfen. Fast ebenso mannigfaltig wie die klinischen sind auch die anatomischen Bezeichnungen. Bald wurde das Schwergewicht auf die vorwiegende oder ausschließliche Beteiligung der grauen Substanz gelegt und danach schon von *Economio* die Diagnose *Polioenzephalitis* gestellt. Später sehen wir hier die gleiche Wandlung in der Nomenklatur, welche in der Geschichte der Erforschung von Enzephalitisformen schon einmal auftrat. Wie *Strümpell* 1884 gewisse Formen der zerebralen Kinderlähmung auf eine Systemerkrankung, die *Polioenzephalitis*, zurückführte und nach späteren Ergebnissen statt dessen den Namen „akute Enzephalitis der Kinder“ wählte, so ließen auch hier eine Reihe von Forschern den Namen „*Polioenzephalitis epidemica*“ fallen, da sie gleichfalls Veränderungen in der weißen Substanz fanden.

Ebenso umfassend wie die Schilderungen und Deutungen der klinischen Einzelsymptome sind die Beschreibungen der anatomischen Lokalisationen im Zentralnervensystem. In den Mittelpunkt der Betrachtung rückte jedoch mehr und mehr das Problem der Entzündungsform, der Versuch, diese Enzephalitis

gegen andere Gruppen abzugrenzen. Die ausführlichste Bezeichnung hat wohl Tobler nach eingehenden Studien gegeben, indem er sie „akute herdförmig disseminierte, nicht eiterige, vorwiegend lymphozytäre, infektiös-toxische epidemische Polioenzephalitis“ nannte. Aus diesem Namen ergibt sich der Reichtum der Fragen, zugleich die gewaltige Schwierigkeit, ätiologisch eine bestimmte Noxe für die Entstehung und den Ausbruch der Krankheit verantwortlich zu machen. Das Wort „vorwiegend lymphozytär“ weist auf die strittigen Punkte hin, die sich aus der Erkenntnis dieser Art von Entzündung ergeben; die Betonung des infektiös-toxischen auf die Tatsache, daß wir es hier mit komplexen Schädigungen zu tun haben könnten. Stern betitelt seine ebenfalls sehr eingehenden Untersuchungen „die sogenannte Encephalitis lethargica“. Obwohl er *Economio* in vielen Punkten widerspricht und dessen Ergebnisse nach verschiedenen Richtungen hin erweitert, hat er doch auch vom Standpunkt des Pathologen die ursprüngliche Bezeichnung beibehalten.

Wenngleich viele Autoren der Ansicht sind, daß die „Encephalitis lethargica“ eine selbständige Erkrankung ist, andere es verneinen, so liegt doch aus mehreren Gründen eine Berechtigung vor, den Namen vorläufig beizubehalten. Zunächst vom rein praktischen Standpunkte. Wollte man in der Nomenklatur die klinischen Einzelsymptome in den Vordergrund stellen, wie es ja in der letzten Zeit häufig geschehen ist, so würde die Zahl der Enzephalitiden bald ebenso ins Unermeßliche wachsen wie die Gruppe der Muskelatrophien, und die Schemata für eine jetzt wieder völlig verschwundene und in der Geschichte der Medizin seltene Krankheit würden so verwirrend werden, daß man sich nur durch Eigennamen helfen könnte. Für die Poliomyelitis anterior, die nach Wickmanns Untersuchungen auch enzephalitische Veränderungen zeigt, hat sich diese Notwendigkeit ergeben. Da sich keine pathologische Bezeichnung fand, welche die Vielheit der Symptome zusammenfaßte, hat Wickmann gefordert, man solle sie Heine-Medinsche Krankheit nennen. Hier haben wir es auch mit einer Krankheit von großer epidemiologischer und sozialer Bedeutung zu tun, mit einem verhältnismäßig häufigen Leiden, mit einer ganz ausgesprochen infektiösen Krankheit. Da aber die Ätiologie der Enzephalitis von *Economio* viel ungeklärter ist, ihr Auftreten weit vereinzelter, ihr Vorkommen in historischer Beziehung ungleich seltener, so besteht kaum das Bedürfnis, durch Prägung neuer Namen den Versuch zu machen, eine ganz scharfe Umgrenzung zu finden, welche die Schwierigkeiten entweder mildert oder umgeht, dafür aber die kurze sprachliche Verständigung unnötig erschwert. Die Hervorhebung des lethargischen Symptoms ist in der Tat berechtigt, denn es ist unter allen das seltsamste, auch wenn es nur in einem Teil der Fälle vorkommt. Die Bezeichnung Encephalitis epidemica und infectiosa ist zu umfassend und verwischt den besonderen zeitlichen Charakter dieser Epidemie. „Das Geheimnis liegt im Epidemiologischen“, wie Hirsch in seinen vergleichenden kritischen und historischen Ausführungen über die sog. neue Krankheit betont. Ein Rückblick, der uns jetzt schon vom geschichtlichen Standpunkt gestattet ist, erlaubt uns zu sagen, daß die „Encephalitis lethargica“ eine schwere, weit verbreitete Epidemie war, welche viele blühende Menschenleben oft in kurzer Zeit hinwegraffte und im Falle der Genesung auch bleibende ernste Folgeerscheinungen im Zentralnervensystem zurücklassen kann.

Zur Geschichte ähnlicher Epidemien.

Die „Encephalitis lethargica“ ist keine neue Krankheit, worauf *Economio* zuerst hingewiesen hat. Alle Probleme dieser infektiösen Schlafkrankheit, ihrer Zusammenhänge mit der Grippe, die physiologischen Fragen nach der Lokalisation eines Schlafzentrums, die Beziehungen zu einer besonderen Disposition sind schon früher erörtert worden. *Netter* deutet an, daß schon *Hippokrates* diese Krankheit beschrieben habe und *Coelius Aurelianus* und *Aretaeus* von *Cappadocien* sie gekannt hätten. Er weist ferner auf eine Schrift des *Albrecht* von *Hildesheim* aus dem Jahre 1695 hin: „De febre lethargica in strabismus utriusque oculi desinente“. Hier finden wir wohl zum erstenmal den Hinweis auf das gemeinsame Vorkommen von lethargischem Zustand und Störungen in der Innervation der Augenmuskeln. Etwas besser bekannt ist die Geschichte der *Tübinger Schlafkrankheit* aus dem Jahre 1712. *Economio* erwähnt sie in der Monographie über „Encephalitis lethargica“, ebenso wie *Ebstein*, der im Jahre 1891 über die *Nonaepidemie* in *Italien* schrieb. Genauere Berichte liegen nicht vor. *Biermer* und *Canstatt* erwähnen nur eine heftige *Grippenepidemie* im Jahre 1712 in *Tübingen*, welche offenbar *enzephalitische* Erscheinungen machte und von der *Camerarius* schreibt: „Gravedo ista quondam Germanis die Schlafkrankheit dicta fuit, nunc agrypnia nunc veterno molestior. Hac vice nomen illud non audii. Nec dormivisse multum nomini, praeterquam paucos, opiatibus quidem non usus. Noctes utique graves, turbatae phantasiis, frequens etiam per diem querela de afflictis oculis, ut non inflammatis aegre tamen aperiendis nec lucem ferentibus“. Auch hier wieder gleichzeitig *Augenmuskelsymptome* und *Lethargie*. Viele Verfasser, welche die „Encephalitis lethargica“ jetzt im Vergleich mit früheren ähnlichen Epidemien betrachten, erwähnen die *Nona*. Es ist merkwürdig, daß in der *italienischen Fachpresse* wie auch in der *deutschen und österreichischen* nichts von der *Seuche* verlautet. Nur in den *Tageszeitungen* wurde darüber berichtet. Wie *Ebstein* erwähnt, sind im *Mai 1890* in *Norditalien* und besonders an der *österreichisch-italienischen Grenze* in epidemischer Ausbreitung Fälle beobachtet worden, welche unter dem Bilde einer Art *Lethargie* einen *mörderischen Charakter* zeigten. Diese *Affektion*, welche man *Nona* nannte, wurde nicht als *selbständige Krankheit* geschildert, sondern als ein *schwerer nervöser Zustand* nach der *Grippe*, als eine nach *Ablauf des Fiebers* auftretende *Folgekrankheit*, die nach *mindestens mehrtägiger Dauer* unter *Delirien* und *komatösen Symptomen* tödlich endete. Es wurde dabei hervorgehoben, daß die *Nona* vorzugsweise solche *Personen* ergriff, welche durch *Arbeit erschöpft* und in jeder Art *überanstrengt* waren, und die sich während der *Grippe* nicht *schonen* konnten. Außer von der *Influenza* sprach man auch von *Dengue* und *Typhus* als *Grundkrankheit*. Der Name *Nona* ist sehr merkwürdig und ungeklärt. *Mauthner* will das Wort von *Nonus* ableiten, *Ebstein* hält die *Bezeichnung* für eine *Verwechslung* mit dem Wort *Koma*, andere leiteten es von *Nonna* — *Großmutter* — ab und brachten es mit einem *Verhexungszustand* in *Beziehung*. *Sainton* weist darauf hin, daß die *Nona* auch in *Bulgarien*, *Österreich*, *England* und *Amerika* beobachtet und von *Young* „*Catalépsie grippale*“ genannt wurde. Das *British Medical Journal* berichtet daß *Baccelli* und *Fedeli* in *Rom* nichts von der *Krankheit* wußten. Um so heftiger war damals in der *medizinischen Fachpresse*

der Streit, welches die pathologisch-anatomische Grundlage der Nona sei. Ebstein glaubte, zum „Grippekoma“ nur solche Fälle rechnen zu dürfen, welche keine groben anatomischen Veränderungen im Gehirn zeigten. Braun hielt sie für eine mit Meningitis komplizierte Influenzapneumonie. Mauthner vermutet Wernickes Polioencephalitis superior. Klebs erwägt die Möglichkeit von Kapillarthromben im Gehirn, Leichtenstern erklärt sie mit der Strümpellschen Form der Encephalitis haemorrhagica, Jastrowitz, der im Influenzasammelwerk von 1890 die Influenzapsychosen beschreibt, bezeichnete sie als der Aufklärung noch bedürftig. Wir ersehen daraus, daß man damals noch viel weniger als heute eine Einheit zwischen pathologisch-anatomischen Veränderungen und klinischen Erscheinungsformen herzustellen vermochte. Während die anatomische Fragestellung heute dahin geht, ob ein Unterschied zwischen der sog. hämorrhagischen Grippeenzephalitis und der von Economo als echt entzündlich bezeichneten „Encephalitis lethargica“ besteht, zog man damals auch noch die Enzephalomalazie als pathologische Grundlage in Betracht. Auf der anderen Seite zeigen uns aber auch gute Sektionsberichte gleichzeitiger, zur Nona gerechneter Fälle aus Deutschland, daß nicht selten ein auffällig geringer pathologischer Befund bei makroskopischer Betrachtung vorlag, mithin die gleiche merkwürdige Erscheinung, die auch fast übereinstimmend von den Sektionsbefunden der modernen „Encephalitis lethargica“ berichtet wird. Obgleich wir von fachkundiger Seite nichts über die eigentliche Nona in Italien wissen, besitzen wir doch eine große Zahl von Schilderungen in den medizinischen Zeitschriften aus den Jahren 1890–1892 in Deutschland, welche eine ganz unleugbare Ähnlichkeit mit der modernen Epidemie zeigen. In der Beurteilung dieser Fälle, die sich ausnahmslos an die schwere Grippeepidemie 1889/90 anschlossen, müssen wir uns vor allem an die klinischen Berichte halten. Die Hirnhistologie war damals noch zu wenig ausgebildet, so daß wir aus jener Zeit nur grobanatomische Veränderungen kennen. Aber die Krankengeschichten sind für eine vergleichende Betrachtung sehr wertvoll.

Ohne zunächst auf die Frage einzugehen, ob die damalige Enzephalitis-epidemie von 1889/90 mit ihren sehr mannigfachen Symptomen in direktem Zusammenhang mit der schweren Grippe stand, möchte ich erwähnen, daß die Abgrenzung der infektiösen Enzephalitisformen auf jene Zeit zurückgeht. Seit dem Jahre 1890 spricht man von einer Strümpell-Leichtensternschen Form und meint damit die im Gefolge einer Influenza auftretende Gehirnentzündung. Obgleich vor allem die Arbeiten und Untersuchungen von Oppenheim und Cassierer dargelegt haben, daß eine scharfe Abgrenzung gegenüber der Polioencephalitis haemorrhagica superior von Wernicke in der Symptomatologie und Lokalisation nicht durchführbar ist, hat sich diese Bezeichnung bis heute erhalten. Leichtenstern berichtet aus der Influenza-epidemie in Köln über schwere allgemeine Prostration, deren Intensität und lange Dauer oft in keinem Verhältnis zur Geringfügigkeit der lokalen Prozesse und des Fiebers stand. Ferner über Neuralgien und klonisch-tonische Muskelkrämpfe bis zur tetanischen Starre. Er schildert ein Symptom, das nicht unwesentlich ist, weil es auch während der jetzigen Epidemie häufig beschrieben wurde: Tagelange Nackensteifigkeit ohne sonstige meningeale Symptome. Diese Angabe ist wichtig, weil wir häufig in jenen Krankheitsberichten keine

Unterscheidung zwischen Meningitis und Enzephalitis finden. Auch in den heutigen Schilderungen sehen wir nicht selten, daß die Reihenfolge der Symptome ebensogut einer Meningitis entsprechen könnte. Bedenken wir nun, daß damals die Lumbalpunktion noch wenig verbreitet war, und daß die bakteriologischen Untersuchungsmethoden eben erst ausgebildet waren, daß man sich ferner bei den Sektionsbefunden mehr auf grobe makroskopische Veränderungen stützte, so ist die Schwierigkeit einer Differentialdiagnose einleuchtend. Teilweise sind die Beschreibungen und Beobachtungen am Krankenbett so eingehend, daß wir uns leicht ein Bild machen können. Manche Fälle wurden von den Autoren als Meningitis cerebrospinalis gedeutet, die wir heute sicher nach der Schilderung als Enzephalitis ansehen können, wenn auch die Deutung des Verfassers anders lautet.

Leichtenstern beschreibt verschiedene Fälle von hämorrhagischer Enzephalitis und auch von Meningitis nach Grippe. Ebstein, der 1891 „einige Bemerkungen über die sog. Nona“ veröffentlichte, schildert einen sehr verwickelten Fall von schwerer Enzephalitis mit unklarer Ätiologie und makroskopisch geringem Sektionsbefund am Gehirn. Bedeutsamer sind die Berichte von Tranjen, Braun, Krannhals, Müller, Fürbringer, Nauwerck, die Angaben aus dem Reichsgesundheitsamt vom Jahre 1889/90 sowie die gleichzeitigen aus dem schweizerischen Gesundheitsamt. Wir finden hier sehr klare Schilderungen und allgemeine Leitsätze, welche ich in Auszügen wörtlich wiedergeben möchte, weil sie teilweise weniger bekannt sind und für die Grundfragen nach der Sonderstellung der sog. „Encephalitis lethargica“ Bedeutung besitzen.

Tranjen beschreibt aus Sistow in Bulgarien im Jahre 1890 folgende Fälle:

I. „Der erste Fall betrifft ein zweijähriges Kind aus gesunder Familie. Ich sah das Kind in der dritten Krankheitswoche. Das Kind machte den Eindruck eines Schlafenden. Ab und zu stöhnt es und wimmert es, greift nach seinem Kopf. Aus diesem Schlaf kann es leicht erweckt werden, wenn man ihm etwas Wasser, Milch oder Brot geben will. Oft wacht es von selbst auf und verlangt mittels unverständlicher Laute nach Wasser. Beim Wiedereinschlafen, das fast momentan geschieht, zieht es die Mutter an ihrem Ohr-läppchen, als ob es sie zwingen wollte, sich mit ihm niederzulegen. Das Kind ist verstopft und zum Urinieren wacht es auf, um sofort wieder einzuschlafen. Das normale und ziemlich kräftig gebaute Kind liegt auf der Seite mit etwas nach hinten zurückgeworfenem Kopf. Die Pupillen sind gleich, erweitert und träge reagierend. Die Zunge weiß belegt. Der Bauch eingezogen. Keine Exantheme. Nirgends nachweisbare organische Erkrankungen. Temperatur nicht über 38°. Puls und Atmung anscheinend normal. Dieser Zustand dauerte noch zehn Tage, dann stellte sich ein tiefes Koma ein und nach zwei Tagen trat der Exitus ein.“

II. „Der zweite Fall betrifft ein zehnjähriges anämisches, stark abgemagertes Mädchen aus gesunder Familie, das unter gleichen Erscheinungen nach siebentägiger Krankheit starb. Das Mädchen soll besonders geistig begabt gewesen sein. Im Januar dieses Jahres war es drei Wochen influenzakrank. Am 23. dieses Monats erkrankte es an dieser Schlafsucht mit Fieber und Verstopfung. Bei der Untersuchung fand sich der Leib eingezogen, die Zunge belegt, der Kopf nach hinten gezogen, die Pupillen ungleich, weit und träge reagierend; es erwachte oft, trank etwas Wasser, schmeichelte und küßte seine Mutter und schlief wieder fast momentan ein. Es sprach kein Wort und verlangte auch sonst nach nichts. Zum Urinieren erwachte es. Kurz vor dem Tod trat ein leichter Trismus ein. Temperatur nicht über 38°. Puls und Atmung nichts Auffälliges.“

Verfasser bemerkt später: „Diese zwei Fälle erinnerten mich an einen während der Influenzazeit Beobachteten. Es betraf einen Soldaten, der nach

zehntägiger Krankheit unter denselben Erscheinungen starb. Die Sektion, die ich gemeinsam mit einem hiesigen Kollegen Dr. P. ausführte, ergab eine starke Hyperämie der Gehirnhäute, eine ödematöse Durchtränkung des Gehirns, keine Exsudate. Wenn ich nun die Zeit des Auftretens im Frühjahr nach einer ausgebreiteten Pneumonieepidemien sowie die Symptome, die ich in diesen drei Fällen beobachten konnte, zusammenhalte, so stelle ich hier die Diagnose auf die infektiöse Zerebrospinalmeningitis. Berücksichtige ich aber, daß die Reiz- und Lähmungserscheinungen hier nur sehr gering waren, so stelle ich hier die populäre Diagnose Nona, von welcher die politischen Zeitungen seit etwa zwei Monaten sprechen. Es scheint, als ob das Wesen der Influenza unter anderem auch die Eigenschaft besitzt, die Mikroorganismen oder deren lebendigen Nährboden derart zu modifizieren, daß das Bild der durch sie hervorgerufenen Krankheit oft bis zur Unkenntlichkeit verwischt wurde, und da dürfte man schon a priori erwarten, daß die Zerebrospinalmeningitis auch von der Influenza mehr oder weniger beeinflusst werden wird.“

Diese beiden von Tranjen beschriebenen Fälle würden heute sicherlich als „Encephalitis lethargica“ bezeichnet werden. Meningitische Reizungen bestehen zweifellos. Aber die Meningitis steht nicht im Vordergrund. Im ersten Fall ist die Art des Schlafzustandes besonders eingehend geschildert. Wir werden hier an die Worte von Strümpell erinnert, daß die Lethargie weder mit der Somnolenz noch mit dem Sopor identifiziert werden kann. Der Zustand des zweijährigen Kindes entspricht nicht einer meningitischen Somnolenz. Die Dauer des ersten Krankheitsfalles beträgt ca. 5 Wochen. Selbst bei kleinen Kindern kann, wie Heubner hervorhebt, eine Zerebrospinalmeningitis von noch längerer Dauer sein, geht aber dann mit größeren Remissionen einher. Das Verhalten der Temperatur ist in beiden Fällen für Zerebrospinalmeningitis nicht charakteristisch. Schließlich spricht der Sektionsbefund des dritten Falles gegen Meningitis. Sehr auffällig ist die Deutung des Verfassers. Seine Worte, „so stelle ich hier die populäre Diagnose Nona“, erinnern lebhaft an die Ausführungen von Hirsch, dem ein Arzt kürzlich mitteilte: „In dubio pro Encephalitis lethargica“. Der Standpunkt, daß eine doch meistens so scharf umschriebene Krankheit wie die Zerebrospinalmeningitis durch ein Ausgangsleiden, wie die Influenza, bis zur Unkenntlichkeit verwischt werden kann, ist für uns nicht mehr gültig. Die Meinung von Tranjen ist um so merkwürdiger, weil Weichselbaum bereits 1887 den Meningococcus intracellularis gefunden hatte und in der damaligen Zeit die Spezifität des Erregers als ätiologische Einheit mehr galt als heute. Aber seine Fragestellung ist von grundlegendem Wert. Zunächst, weil wir auch heute nach den Erfahrungen über Mischinfektionen bei Influenza und vor allem nach den Ausführungen von Sahli über das „komplexe Virus“ zu der Ansicht gelangen, daß die Grippe in allen Organen, nicht nur im Gehirn, Veränderungen hervorruft, die keinem reinen bisher bekannten Krankheitsbild entsprechen. Darum ist der allgemeine Hinweis auf den atypischen Verlauf eines sonst festumschriebenen Krankheitsbildes auch für die heutigen Betrachtungen von Wert. Diese Mannigfaltigkeit der Symptome und das gleichzeitige Vorkommen einer epidemisch verbreiteten Grundkrankheit läßt uns leicht den Wert der „populären Diagnose“ verstehen. Darum klammert sich Tranjen im Zweifelsfalle an die Nona, aus demselben Grunde sind, wie auch Strümpell und Stähelin betonen, Fälle ähnlichen Verlaufes,

bevor *Economio* seine Schriften veröffentlichte, nicht als „*Encephalitis lethargica*“ bezeichnet worden, deshalb wurden sicherlich in den letzten Jahren viele Fälle unklarer Ätiologie zur Schlafkrankheit bzw. zur Grippeenzephalitis gerechnet. Auf diese Gefahr hat auch *Economio* hingewiesen.

Sehr wichtig ist in pathologisch-anatomischer Beziehung der von *Nauwerck* beschriebene Fall aus dem Jahre 1897, vor allem auch wegen der geringfügigen Prodrome und der allgemeinen Gesichtspunkte.

Sonnabend den 2. März des Jahres und Sonntag hatte das 19 Jahre alte Fräulein, bisher stets gesund, vorübergehend über Schnupfen und leichte Gliederschmerzen geklagt, die aber nicht so erheblich waren, daß die junge Dame nicht zu Montag und Mittwoch Abend Einladungen zum Ball hätte annehmen können; das Allgemeinbefinden war nicht weiter gestört; Kopfweh bestand nicht. Am Montag beschäftigte sie sich fröhlich singend an der Wringmaschine. Nach getaner Arbeit nahm sie mittags wie gewöhnlich am Familientisch teil, legte sich dann zu der gewohnten kurzen Rast auf ein Sofa hin und schlief ein. Um 4 Uhr wachte sie mit Klagen über heftige Kopfschmerzen auf usw.“ Zwei Tage später Exitus. Bei der Sektion fand sich ein apoplektischer Herd in der rechten Kleinhirnhemisphäre. Mikroskopischer Befund: Es ließen sich dunkel gefärbte, sehr kleine, an den Enden abgerundete, kapsellose Bazillen, zum Teil als Diplobazillen in den Schnitten vom Kleinhirn nachweisen. Die Bazillen fanden sich in einem Blutkoagulum, ferner in der sich anschließenden hämorrhagischen Zone, zu kleinen lockeren Gruppen von 4 bis 6 angeordnet. Diese lagen frei, nicht im Innern von Zellen. Auch fanden sie sich in perivaskulären Lymphscheiden kleiner Blutgefäße. Die nachgewiesenen Bazillen waren äußerst spärlich vorhanden.

Der Verfasser knüpft daran eine Reihe wertvoller Betrachtungen. So sagt er: „Sollte es nicht vorkommen, daß eine vorübergehende bazilläre Blutinfektion sofort zu einer Lokalisation, z. B. im Zentralnervensystem führt, ohne daß an der Eintrittspforte in den Organismus Krankheitserscheinungen sich bemerkbar machen, eine richtige Zerebralinfluenza, eine primäre Influenzaenzephalitis?“

Ferner erwägt er drei Möglichkeiten der Entstehung, welche auch in der modernen Literatur immer wiederkehren:

1. „Die Enzephalitis beruht auf einer toxischen Fernwirkung seitens der infizierten Atmungswerkzeuge.
2. Die Enzephalitis wird durch eine oder mehrere der Spaltpilzarten erzeugt, welche die Influenza so häufig zu einer Mischinfektion stempeln.
3. Der Influenzabazillus selbst ruft durch seine Anwesenheit an Ort und Stelle, allein oder mit anderen Bakterien vergesellschaftet, die Enzephalitis in die Erscheinung.“

Der Fall von *Nauwerck* ist vor allem wegen des Zeitpunktes bemerkenswert. Im Jahre 1895 war die Influenzaepidemie von 1893/94, welche nach den Berichten des Reichsgesundheitsamtes im Gegensatz zu der Epidemie von 1889/90 kaum nervöse Erscheinungen im Gefolge hatte, bereits abgeklungen. Wir sehen hier nun einen Fall, in dem eine zweifellose grippale Gehirnaffektion sporadisch auftritt, dazu im Anschluß an einen klinisch ganz geringfügigen Katarrh der Atemungswege.

Auf die oft eigenartigen Verhältnisse zwischen primärer harmloser Infektion und der eigentlichen zum schweren Verlauf führenden Lokalisation hat in erster Linie *Fürbringer* in seinen Fällen hingewiesen.

Er beschreibt zwei Fälle, die einen grippalen Anfang hatten; die Patienten erholten sich schnell wieder, doch trat im Rekonvaleszenzstadium eine hämorrhagische Enzephalitis von großer Ausdehnung auf. Er nennt einen ähnlichen Fall von Erlensmeyer mit gleichzeitig auftretender Jacksonscher Epilepsie.

Zum Schluß bemerkt Fürbringer: „Allen drei Fällen ist die Einschlebung einer Latenzperiode gemeinsam, die Konvaleszenz ohne Schonung. Jedenfalls lehrt die mitgeteilte Kasuistik aufs neue die unheimliche Tücke des modernen Geistes, der das ahnungslose Opfer in der Konvaleszenz beschleicht wie der Dieb in der Nacht, das junge blühende Leben apoplektisch darniederstrecken kann und keinen Schutz vor seinem zerstörenden Wirken im Hirn kennt.“

Auch Oppenheim weist auf Beobachtungen hin, wo die Influenza als Grundkrankheit unerkannt blieb, weil sie zu schwach ausgebildet war und sich hinter den Zeichen eines gewöhnlichen Katarrhes versteckte.

Die Schlußfolgerungen von Nauwerck und Fürbringer zeigen uns, wie der Zusammenhang zwischen Grundkrankheit und den tödlichen Folgeerscheinungen oft nur angenommen, aber nicht bewiesen werden kann.

Über die zeitlichen Zusammenhänge zwischen Grippe und Enzephalitis aus der damaligen Periode geben vor allem auch die Beobachtungen von Krannhals wichtige Aufschlüsse. Seine Berichte sind weniger in klinischer als in pathologisch-anatomischer und epidemiologischer Hinsicht von Wert.

Der Verfasser teilt mit, daß die Influenzaepidemie des Jahres 1889/90 in Riga in der zweiten Novemberwoche begann, ihre Akme in der letzten Novemberwoche und der ersten Dezemberwoche hatte. In der zweiten Hälfte des Dezember nahm die Erkrankungs-ziffer bedeutend ab. In der ersten Hälfte März 1890 herrschte wieder eine kleine Nachepidemie. Dann trat ein gänzlich Erlöschen ein. Während dieser Epidemie kamen vier ausgesprochene Meningitisfälle zur Sektion. Unmittelbar nach gänzlichem Erlöschen der Epidemie Ende März und im April gelangten weitere sechs Kranke mit der Diagnose Meningitis zur Beobachtung. Von diesen endeten fünf letal. Bei zwei Fällen fanden sich alle Zeichen der Meningitis cerebrospinalis. Bei drei Fällen Fieber, Kopfschmerz, Benommenheit des Sensoriums, Delirien, leichte tonische Starre der Muskulatur, unterbrochen von klonischen Krämpfen. Bei diesen drei Fällen fehlte allerdings Erbrechen, Nackenstarre, Hyperästhesie. Bei der Sektion aller dieser Fälle war keine Exsudation, nichts von entzündlicher Trübung, lediglich Hyperämie, Ödem der Pia und mehr oder weniger zahlreiche Hämorrhagien in derselben.

Ein besonders genau beschriebener Sektionsbefund des Verfassers betrifft einen 15jährigen Knaben, der acht Tage vorher Kopfschmerzen hatte und nach neun Tagen im Krankenhaus an klonischen und tonischen Krämpfen starb. Diagnose: Epilepsia Jackson? Meningitis?

Sektionsbefund: Die Hirnsubstanz fühlt sich durchweg gleichmäßig etwas weicher an als gewöhnlich, sie ist hochgradigst hyperämisch in allen ihren Teilen, jedoch ohne makroskopisch erkennbare Hämorrhagien. Erweichungsherde weder in der Rinde noch in der weißen Substanz. Dura nicht gespannt, hellblau, blutreich. Zwischen Dura und Pia keine Adhäsionen, kein Bluterguß. Die Pia der Konvexität von hochgradigster Blutfülle, sukkulent, leicht ödematös verdickt. Ziemlich gleichmäßig auf beide Hemisphären verteilt eine große Anzahl kleinster bis ca. bohngroßer, verwaschen begrenzter Suggillationen in dem Gewebe der Pia. An der Hirnbasis gleichfalls hochgradigste Injektion der Blutgefäße der Pia, jedoch keine Suggillation, keine ödematösen Verdickungen. Nirgends, weder an der Konvexität, noch an der Basis, finden sich irgendwelche entzündliche

änderungen, Trübung, Eiterstreifen längs den Gefäßen oder dergleichen.“ Im Lungensaft eines anderen derartigen Falles fanden sich grampositive Diplokokken, einzeln oder in kleinen Haufen liegend, ohne Kapsel.

Wenn dieser Fall von Pseudomeningitis, wie ihn Krannhals bezeichnet, allein beobachtet worden wäre, so würde man ihn kaum mit einer Infektion in Zusammenhang bringen, sondern ein Trauma unbekannter Art für die Entstehung epileptischer Symptome verantwortlich machen. Da aber innerhalb von $4\frac{1}{2}$ Wochen (vom 19. März bis 26. April 1890) sechs derartige Fälle in Riga zur Behandlung kamen, muß man an eine gemeinsame Ätiologie glauben. Der Verfasser betont selbst, daß sich die Zeit des Auftretens möglicherweise auch mit der fast unaufgeklärten Nona in Verbindung bringen läßt.

Krannhals geht aber weiter. Außer der unklaren infektiösen Schädigung weist er auf die Faktoren der Organdisposition hin, eine für die damalige Zeit ganz ungewohnte Betrachtungsweise. So sagt er: „Mehr als das bislang geschehen, muß hier meines Erachtens sowohl bei den akuten eigentlichen Meningitiden als auch bei den mit infektiösen Prozessen in Zusammenhang stehenden Pseudomeningitiden die reine Giftwirkung gewisser Toxine auf das Zentralnervensystem in Betracht gezogen werden und nie die große Verschiedenheit der individuellen Disposition und Reaktionsart außer acht gelassen werden, welche ja bei keinem Organ oder Organsystem des menschlichen Körpers eine so große Rolle spielt wie bei dem Zentralnervensystem. Die anatomischen Veränderungen kommen möglicherweise erst in zweiter Linie in Betracht.“

Auf das Wesen der Disposition für Gehirnkrankheiten werde ich später eingehen. Auch diese Frage ist ja während der heutigen Epidemie nicht selten berührt worden, wenngleich natürlich die bakteriologischen und epidemiologischen Probleme ätiologisch viel leichter faßbar sind. Ich möchte hier schon andeuten, daß wir in diesem Punkt heute noch auf dem gleichen Standpunkt wie Krannhals stehen, auf der Warte des ahnenden Forschers. Unter dem Gesichtspunkte der individuellen Disposition hat der von Honigmann geschilderte Fall aus dem Jahre 1900 einige Bedeutung:

„20jähriges Mädchen, erkrankt Ende Februar 1900 während einer heftigen Influenzaepidemie, die einige Personen ihrer nächsten Umgebung ergriffen hat, in der Nacht an Frösteln, Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, fühlt sich den ganzen Tag darauf fiebrig und elend, geht aber während desselben ihrer gewohnten Beschäftigung nach. In der Nacht darauf enorme Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, leichte Bewußtseinsstörung. Puls langsam, 50—60. Rasende Kopfschmerzen. Temperatur subnormal, nach den ersten Tagen leichte Erhöhung. Als neues Symptom trat motorische Unruhe des rechten Armes und des rechten Beines auf. Starke Bewußtseinsstörung, selbst komaähnliche Zustände mit stertoröser oder ganz oberflächlicher unregelmäßiger unterbrochener Atmung wechselt mit freieren Momenten ab. Nach dem 15. Tage traten im Bewußtsein und Puls Besserungen auf. In der Rekonvaleszenz Ataxie in der gesamten Muskulatur. Aphonie. Psychisch: Starrheit. Die Kranke war in eine Art Starrheit versunken, antwortete auf Fragen nichts als ja und nein. Ferner Zwangslachen. (Das psychische Bild erinnerte an Hebephrenie.) Allmähliche Besserung zuerst der gröberen, dann der feineren Bewegungen. Klavierspielen kann sie noch nach $2\frac{1}{2}$ Jahren nicht wieder, während sie vorher sehr gut spielte. Auch zeigt sie sich noch immer etwas katatonisch. Ein Bruder der Kranken leidet an Dementia praecox.“

Honigmann betitelt seinen Aufsatz selbst: „Zur Kenntnis der Enzephalitis“. Im Vordergrund des klinischen Krankheitsbildes steht, besonders im späteren Verlaufe, das Psychische. Im pathologischen Sinne wird es sich,

wenn eine geringe Katatonie noch lange, nach 2 $\frac{1}{2}$ Jahren, bestand, nicht um eine Enzephalitis handeln, denn für die *Dementia praecox* gibt es bis heute keine anatomische Grundlage. Der neurologische Befund war auch verhältnismäßig geringfügig. Wir können nur sagen, daß ein psychisches Leiden durch eine Infektionskrankheit, die Influenza, ausgelöst wurde. Aber die Feststellung neurologisch wahrnehmbarer Befunde im klinischen Zustandsbild mit scharf umrissenen anatomischen Veränderungen ist bei der Enzephalitis nicht zu trennen vom psychischen Verhalten. Es kann auch einmal das rein Psychische im Vordergrund des Krankheitsbildes stehen. Wir werden sehen, daß eine der Grundfragen bei der „Encephalitis lethargica“, das Schlafproblem, doch auch keineswegs allein in das Gebiet der Neurologie gehört, daß hier außer dem hypothetischen Schlafzentrum, welches möglicherweise einmal gefunden wird, Faktoren unbekannter Art mitspielen, die nicht zu lokalisieren sind, weil sie aus dem unnahbaren Reich des Seelischen stammen.

Den klinisch reinsten Fall von Enzephalomyelitis mit Lethargie hat Friedrich Müller aus Pforzheim im Jahre 1890 beschrieben.

C. M., Goldarbeiter in J. bei Pforzheim, verheiratet, 50 Jahre alt, entstammt einer Familie, in welcher nie Geistes- oder Nervenkrankheiten vorgekommen sind. Er selbst war als Kind an Lungenentzündung und später im Alter von 21 Jahren an einer fieberhaften Krankheit (wahrscheinlich T. a.) erkrankt. Potus und Lues werden geleugnet. Nach dem 21. Jahre war Patient stets gesund, bis er Anfang dieses Jahres, wo die Influenza-epidemie in der hiesigen Gegend ihre größte Ausdehnung annahm, an Influenza erkrankte. Neben den gewöhnlichen katarrhalischen Erscheinungen waren Kopfschmerzen (auch nach dem Abfall des Fiebers), Kreuzschmerzen und allgemeine Körperschwäche die hervorragendsten Symptome. Patient lag am Tage zu Bett und konnte am 10. Tage nach Beginn der Krankheit seine Arbeit wieder aufnehmen, doch fühlte er sich noch ziemlich schwach, hatte schlechten Appetit und täglich mehrere Stunden Kopfschmerz. Diese Krankheitserscheinungen steigerten sich nach und nach, so daß sich Patient, der einige Wochen gearbeitet hatte, wieder zu Bett legen mußte (25. Februar). Es bestand hochgradige Körperschwäche, starker Kopfschmerz, Frösteln und an einem Tage Erbrechen. Am 16. März verfiel der Kranke in einen soporösen Zustand, aus welchem er nur durch lautes Anrufen und Schütteln erweckt werden konnte; sobald man nachließ, ihn laut zu rufen oder zu schütteln, schlief er wieder ein. Dabei war Obstipation vorhanden und nach einigen Tagen trat unwillkürlicher Abgang des Urins ein. Am 16. März kam der Patient in meine Behandlung, nachdem er also bereits 10 Tage in diesem Zustand der Schlafsucht verharrte. Die Untersuchung ergab damals folgendes: Mittelgroßer, etwas schwächlich gebauter, schlecht ernährter Mann. Allgemeine Hautdecken blaß, nur über dem Kreuzbein handteller groß gerötet. Temperatur in der Achselhöhle 36,8. Respiration gleichmäßig 24. Puls klein, arhythmisch, 76. Augen: Lider und Bulbus in normaler Weise beweglich. Pupillen eng, gleichweit, etwas träge reagierend. Sehschärfe und Sehfeld erscheint unverändert. Die ophthalmoskopische Untersuchung ergibt Erweiterung der Gefäße, besonders der Venen im Augenhintergrund und rechtsseitig exzentrischen Ursprung der Art. centralis. Stauungspapille sowie sonstige Veränderungen der Retina oder Chorioidea fehlen. Gehör gut. Keine Sprachstörung. Zunge stark belegt. Foetor ex ore. Hals- und Nackendrüsen sind nicht geschwellt. Wirbelsäule etwas druckempfindlich, es besteht Nacken- und Rückensteifigkeit mäßigen Grades. Herzdämpfung innerhalb normaler Grenzen, Herztöne rein, dumpf. Spitzenstoß kaum fühlbar. In den unteren Teilen beider Lungen bronchitische Geräusche hörbar. Keine Dämpfung. Lebergrenze normal. Milztumor fehlt. Abdomen etwas eingesunken. Der Kranke kann wegen der bestehenden großen Körperschwäche kaum stehen, nicht gehen. Die Gelenke sind gut beweglich. Krämpfe sind nicht vorhanden, nur bisweilen tritt in den rechten unteren Extremitäten konvulsives Zittern auf. Keine motorischen oder sensiblen Störungen. Die Hautreflexe sind unverändert, die Sehnenreflexe fehlen vollständig. Vasomotorische oder trophische Störungen sind nicht vorhanden. Patient liegt wie ein Schlafender mit geschlossenen,

Vernach außen und oben gerichteten Augen im Bette, ruft man ihn laut an und schüttelt ihn, so öffnet er langsam die Augen und schaut schlaftrunken umher; wenn die äußeren Reize (Anrufen, Schütteln) aufhören, verfällt er bald wieder in den eigentlichen Schlafzustand. Es besteht eine Beeinträchtigung des Sensoriums. Aus dem Sopor erweckt, beantwortet er von verschiedenen Fragen nur die nach seinem Namen mit leiser Stimme. Befragt, ob er irgendwelche Schmerzen habe, schüttelt er verneinend den Kopf. Da aber der Kranke öfter nach seinem Kopf greift, so scheinen doch Kopfschmerzen vorhanden zu sein. Dieses Krankheitsbild änderte sich nicht bis zum 20. März, an welchem Tage der Kranke mehrere Stunden in wachem Zustande bleibt. Die Somnolenz schwindet in den nächsten Tagen noch mehr, die Herztätigkeit wird kräftiger und allmählich nimmt auch die Benommenheit des Sensoriums ab. 17. April: Alle Sehnenreflexe sind in normaler Weise nachweisbar. Arrhythmie geschwunden. Das Gedächtnis ist wieder gut, nur besteht völlige Amnesie über alle Vorgänge während der Dauer des soporösen Zustandes.

Dieser Fall von Enzephalomyelitis mit lethargischer Somnolenz wurde von F. Müller als Meningitis cerebrospinalis gedeutet.

Zunächst ist eigentümlich, daß hier alle Augensymptome fehlen und daß doch das Zeichen des Schlafes im Vordergrund des Krankheitsbildes steht. Hier haben wir also eine Erscheinungsform vor uns, bei der wir mit der später zu besprechenden Lokalisation des Schlafzentrums von Mauthner nicht auskommen. Ferner ist bemerkenswert, daß der Schlaf mehrere Wochen anhielt. So oft man auch Übergangsfälle trifft, wo ausgesprochene Lethargie nicht gegen fieberhafte Somnolenz oder eine nach überstandener Infektionskrankheit auftretende Schlafsucht abgegrenzt werden kann, hier liegt doch, auf die Gegenwartsanschauung übertragen, eine reinere Form der Lethargie vor. Economo tritt der Ansicht von Speidel entgegen, der alle Typen der neuen Krankheit unter dem Gesichtspunkte der Grippenenzephalitis betrachtet. So sagt Economo in seiner Arbeit über die chronisch-schubweise verlaufende „Encephalitis lethargica“: „Wenn jemand nach überstandener schwerer Grippe einige Tage tief schläft, ebenso wie nach einer pneumonischen Krise, so darf dies mit dem Schlaf bei der Encephalitis lethargica nicht zusammengeworfen werden.“ Worum handelt es sich nun in dem von F. Müller geschilderten Fall? Zweifellos um eine überstandene Grippe mit wochenlangem Stadium eines für die „Encephalitis lethargica“ angeblich charakteristischen Schlafes. Wie soll man es deuten und wie wird man es nennen?

Aus der Influenzaepidemie in der Schweiz werden vom schweizerischen Gesundheitsamt 1890 ähnliche Fälle mitgeteilt.

In den Arbeiten aus dem Reichsgesundheitsamt wird ein andersartiger Bericht von Wahl-Rothenburg vom Winter 1889/90 gegeben, welcher der amyostatischen Form von Strümpell ähnlich ist:

Zwei Kinder traf ich wachend, im Bette sitzend und starrten dieselben wie geistesabwesend ins Leere. Sie reagierten auf Anrufe, gaben aber nur zögernd und widerwillig halbe, möglichst kurze Antworten. In einer Weise, wie die Kataleptischen die Gliedmaßen in gewissen Lagen aushalten, ließen sich bei diesen Kindern mit den Extremitäten Bewegungen ausführen, die an genannte Krankheiten erinnerten und welche aussahen wie mit einem Automaten ausgeführt. So führte ein zehnjähriger Knabe, welcher in seinem Bette saß und von dem kaum eine Antwort zu erzwingen war, das ihm in die Hand gegebene Stück Brot in drei Etagen zum Munde. Die Krankheit machte den Eindruck eines Tiefergriffenseins des Großhirnes und dennoch erfolgte die Genesung rasch und vollständig.

Eine geschichtlich vergleichende Erörterung läßt noch keine bindenden Schlüsse zu. Wir haben aber gesehen, daß das Bild der „Encephalitis lethargica“ mit ihren mannigfachen Symptomen dem „Grippekoma“ von 1889/90 gleicht; „the new disease“, wie das British medical Journal die Nona nannte, hat ihren Seuchenzug wieder einmal durch alle Länder angetreten. Trotzdem bliebe immer noch die Möglichkeit, daß die Grippeenzephalitis von 1890 ebenso wie die heutige eine selbständige Krankheit ist. Von Kayser-Petersen ist soeben längere Zeit nach Abschluß dieser Arbeit eine Veröffentlichung erschienen, in der sehr übersichtlich zusammengestellt ist, daß die gleichen Gehirnsymptome auch während der Epidemie von 1889/90 aufgetreten sind.

Die Ätiologie der „Encephalitis lethargica“.

Die epidemische Verbreitung.

Das Bild einer sog. selbständigen Krankheit, wie es die „Encephalitis lethargica“ sein soll, läßt sich nur aus einer Reihe von Ursachen ableiten. Hierbei ist zunächst die epidemiologische Betrachtung von Wert. Einer der Hauptgründe, welchen *Economio* für den von der Grippe unabhängigen eigenartigen Charakter der „Encephalitis lethargica“ anführte, ist der epidemiologische. Er betont, daß, als er Ende 1916 und Anfang 1917 die kleine Epidemie von „Encephalitis lethargica“ in Wien beobachtete und beschrieb, weit und breit in Europa keine Grippeepidemie vorhanden war und auch in Wien nicht. Erst ein Jahr nach dieser Zeit begann die Grippe ihren Zug von West nach Ost und erst 20 Monate, also beinahe zwei Jahre nach der „Encephalitis lethargica“ trat die Grippe in Wien auf. Andererseits forderte die Grippe in Wien vom Juli 1818 angefangen dreimal wellenförmig ansteigend viele Opfer und nahm alle möglichen Formen an; entsprechend ihrer Intensität verhielten sich auch nach *Hitzenberger* die Zahlen der Psychosen und der Fälle mit Hirnerscheinungen. Während dieser langen Zeit kam aber, wie *Economio* in seiner Arbeit über „Grippeenzephalitis“ und „Encephalitis lethargica“ ausführt, kein Fall von „Encephalitis lethargica“ mit dem typischen pathologisch-anatomischen Befund vor. Denselben Grund für den eigenartigen Charakter der Krankheit führt *Strümpell* an der Hand des Leipziger Materiales an. Den Höhepunkt der Ausbreitung erreichte die „Encephalitis epidemica“ in Leipzig erst im Jahre 1920, zu einer Zeit, wo die Influenza bereits so gut wie ganz erloschen war. Ebenso verhielt es sich nach den Mitteilungen von *Mac Nalty* in England. Aber *Strümpell* sagt selbst: „Jetzt nachträglich glaube ich mit Bestimmtheit sagen zu können, daß einzelne Fälle schon 1918 vorkamen, und daß wahrscheinlich mehrere schon in den vorhergehenden Jahren beobachtete Fälle von schwerster, akut tödlicher, fieberhafter Zerebralerkrankung ohne wesentlichen, mit bloßem Auge sichtbaren anatomischen Hirnbefund auch hierher gehören.“ Ohne zunächst die Möglichkeiten der Abgrenzung zwischen Grippeenzephalitis und „Encephalitis lethargica“ in klinischer und pathologischer Beziehung zu berücksichtigen, möchte ich erwähnen, daß es sehr schwierig ist, die Gleichzeitigkeit im epidemiologischen Sinne zu leugnen. Wir haben aus den Arbeiten von *Kranzhals* im Jahre 1890 ersehen, daß die Grippeepidemie erloschen war, als sich Fälle von Enzephalitis in kürzester Zeit häuften, die während des Höhepunktes der Influenza in Riga viel weniger beobachtet wurden.

Zeitlich stehen diese Fälle nicht mehr direkt in Beziehung zur Hauptepidemie, klinisch jedoch sicher und wohl auch bakteriologisch, denn Krannhals hat in dem Lungensaft einer Leiche die gleichen Erreger wie Nauwerck gefunden. So ist es auch recht schwierig, Anfang und Ende einer Epidemie, die erst seit einem halben Jahre von uns gewichen ist, wie die Influenza, zahlenmäßig zu erfassen. Das Absinken der Erkrankungsziffer und der Todesfälle an Grippe konnte mit ziemlicher Genauigkeit verfolgt werden, obwohl für die Grippe-erkrankungen keine amtliche Meldepflicht vorlag. Der Anfang einer Seuche läßt sich sehr schwer feststellen. Die zuerst beobachteten Fälle werden häufig nicht gewürdigt. Wenn aber die Aufmerksamkeit erst auf eine neu auftretende Epidemie, wie die Influenza, gelenkt ist, dann wird stets auf die Tatsache zurückgegriffen, daß gleichartige Fälle in der vorhergehenden Zeit sporadisch aufgetreten sind. So ist es mit der „Encephalitis lethargica“ und so ist es mit der Grippe gegangen. Darum müssen hinsichtlich der Epidemiologie der „Encephalitis lethargica“ zunächst zwei Fragen berücksichtigt werden.

1. Was beweisen die sporadisch auftretenden Fälle?
2. Ist die „Encephalitis lethargica“ wirklich immer nur, bevor sie *Economio* im Mai 1917 beschrieb, vereinzelt aufgetreten?

ad 1. Das gelegentliche Vorkommen früherer Fälle zeigt, daß lange Zeit hindurch mehrere Bedingungen gefehlt haben, welche eine Epidemie ins Leben riefen, vor allem die Massenempfänglichkeit. Aber ein Erreger muß vorhanden gewesen sein. So sagt *Netter* in seiner letzten Arbeit über „Encephalitis lethargica“: „Chaque épidémie nouvelle ne saurait cependant impliquer une généralisation spontanée. Elle traduit le reveil d'un virus conservé à la faveur des cas sporadiques qui jouent le rôle des porteurs de flambeau.“

ad 2. Es erscheint aber sehr zweifelhaft, ob vor dem Ausgang des Jahres 1916 wirklich nur sporadische Fälle aufgetreten sind und ob die von *Economio* im Winter 1916/17 beobachtete Epidemie zu Wien, wie allgemein angenommen wird, die erste war, welche den Seuchenzug eröffnete. *Cruchet* stellte als beratender Internist im französischen Heere bereits fest, daß von September bis Ende Dezember 1915 zuerst in Commercy, dann in Verdun von Dezember bis Mitte Februar 1916, und schließlich in Bar-le-Duc der Typus der Enzephalomyelitis sich in einer anderen als der bisher beobachteten Weise äußerte. Er hat nicht weniger als 40 solcher Fälle unter dem Namen „subakute Enzephalomyelitis“ veröffentlicht, und die Krankheit entsprach, wie *Cruchet* angibt, in ihren Symptomen durchaus der Encephalitis epidemica. Er hat in seiner ersten Schrift acht klinische Formen unterschieden, solche mit Störungen in den höheren psychischen Funktionen, solche mit Krämpfen, andere mit choreatischen Erscheinungen, ferner Typen mit vorwiegender Beteiligung der Meningen, mit Hemiplegien, mit Kleinhirnsymptomen und bulbären Zeichen, schließlich leichte Grade von Ataxie. Diese von *Cruchet* geschilderte epidemische Enzephalitis zeigt also alle von späteren Autoren beschriebenen Formen außer der Lethargie.

Die Aufmerksamkeit auf die neue Krankheit wurde jedoch erst durch die Veröffentlichung von *Economio* erweckt. Die in der Hauptmonographie des Wiener Verfassers geschilderten 13 Krankheitsfälle, von denen 7 bereits in der ersten Veröffentlichung im Mai 1917 kurz beschrieben waren, fallen in die

Zeit von Weihnachten 1916 bis Juni 1917. Moritz betont, daß sich im ganzen bei der epidemischen Ausbreitung der „Encephalitis lethargica“ ein Zug vom Osten nach dem Westen bemerkbar mache, daß die Epidemie nach ihrem Auftreten in Deutschland zunächst in Frankreich, dann in England und später in Amerika zum Vorschein gekommen sei. Diese Ansicht läßt sich nicht ganz bestätigen. Die sprungweise Verbreitung, das herdweise Vorkommen kennzeichnet gerade den merkwürdigen Charakter der Enzephalitis¹⁾. Während wir nicht nur bei der letzten Grippenepidemie, sondern auch bei den früheren von einem Seuchenzuge sprechen können, der meistens den Weg von Osten nach Westen nahm, nur 1510, teilweise 1847/48 (Hirsch) und vor allem 1918/19 in umgekehrter Richtung wanderte, können wir bei der „Encephalitis lethargica“ von einem gesetzmäßigen Zuge nicht reden. Joshua Leiner erwähnt, daß sie 1917 in Australien aufgetreten sei und dort „the mysterious disease“ genannt wurde. 1918 berichtete Breinl über neun Fälle in Australien. Netter schilderte schon am 22. März 1918 in der medizinischen Gesellschaft zu Paris die Krankheit und Melland in London betont in einer Veröffentlichung vom Mai 1918, daß seit 5–6 Monaten „an epidemic polioencephalitis“ aufgetreten sei, welche merkwürdigerweise zuerst als Botulismus gedeutet wurde.

Über einen Anfang 1918 beobachteten, bisher noch nicht veröffentlichten Fall von Encephalitis epidemica hat mir Prof. Versé die folgenden Daten zur Verfügung gestellt. Ähnlich wie er als Vorläufer der großen Influenzaepidemie vom Sommer bzw. Herbst 1918 einzelne Fälle beispielsweise in Form der sonst so enorm seltenen septischen Tracheitis und Bronchitis schon im Frühjahr 1918 gesehen hat, so konnte er im Februar, also bald nach der Veröffentlichung von Economo auch einen typischen Fall von Encephalitis „lethargica“ im Pathologischen Institut der Universität Leipzig sezieren, der bis zum Anfang September, wo Professor Versé Leipzig verließ, dort eine ganz vereinzelt Erscheinung geblieben ist.

Die 18jährige Kontoristin war einige Tage zu Hause matt und unruhig gewesen, wurde dann benommen und in diesem Zustande in die medizinische Klinik eingeliefert, wo sie am 3. Tage, d. h. 11. Tage nach Beginn der ersten Erscheinungen, starb. Der Liquor war normal, von Herrn Geheimrat Strümpell wurde die Vermutungsdiagnose „Encephalitis lethargica“ gestellt. Bei der Sektion fanden sich in den Weichteilen des Schädels größere zusammenfließende Blutaustritte. Die Dura mater war dünn, gespannt. Die Gefäße der weichen Häute waren stark gefüllt, die Hirnrinde graurot gefärbt, die Windungen etwas platt und ziemlich breit, die Furchen eng. Nirgends in den weichen Häuten irgendwelche Exsudatbildungen. Auf Durchschnitten durch das Gehirn war die Rindensubstanz allenthalben stark gerötet und breit; im Mark reichlich Blutpunkte. Die Ventrikel nicht erweitert, die Plexus sehr bluthaltig.

Herde waren nirgends nachzuweisen. Auch im Kleinhirn war die Hyperämie ziemlich gleichmäßig verbreitet, die Tonsillen etwas nach abwärts gedrängt. Abgesehen von einer eitrigen Bronchitis und einer Hypostase in beiden Unterlappen mit beginnender entzündlicher Infiltration waren im übrigen Körper keine besonderen Organveränderungen nachzuweisen.

¹⁾ Nach Abschluß dieser Arbeit ist eine statistische Veröffentlichung von Kayser-Petersen erschienen, welche sich nicht auf amtliche Meldungen gründet, sondern auf persönliche Erkundigungen in größerem Umfang. Auch Kayser-Petersen zeigt den zeitlichen Zusammenhang zwischen Grippeepidemie und Enzephalitis. Aber die Zahlen erscheinen zu gering, um damit tatsächlich den Nachweis eines Seuchenzuges der Enzephalitis führen zu können.

Bei der mikroskopischen Untersuchung fand sich in einigen Großhirnwindungen eine sehr starke Blutfülle der Kapillaren und kleinen Gefäße in Rinde und Mark mit vereinzelt kleinen Blutaustritten, in andern Windungen dazwischen, ganz ungleichmäßig verteilt, auch eine Vermehrung der kleinen runden Zellen. In den Gefäßcheiden sind vereinzelt Rundzellen teilweise zu kurzen Reihen zusammen gelagert. Vor allen Dingen aber sind an den Ganglienzellen vielfach Ansammlungen von Rundzellen zu 3 oder 4 in der Schnittebene zu bemerken. Auch in den angrenzenden Markabschnitten sind die kleinen Zellen entschieden vermehrt.

Es finden sich also in den mikroskopischen Präparaten die typischen Zeichen der Enzephalitis, wie sie damals zuerst von *Economio* beschrieben war. Aus äußeren Gründen ist der Fall nicht gleich veröffentlicht worden; er ist ein wichtiges Beispiel dafür, daß schon anfangs 1918 auch an einer anderen Stelle und ganz unabhängig von der Endemie *Economio* sporadisch ein typischer Fall dieser eigenartigen Gehirnaffektion aufgetreten ist.

Der erste Fall in New York wurde nach *Samuel Schwarz* im November 1918 beobachtet. Ebenso wurde der erste Fall von *Siemerling* in Kiel im November 1918 in die Klinik aufgenommen. Die Fälle von *Speidel* in Stuttgart, welche zwar nach der Ansicht von *Economio* fälschlicherweise als Grippeenzephalitis bezeichnet werden, aber doch nach der Schilderung die typischen Zeichen der sogenannten „Encephalitis lethargica“ tragen, kamen gegen Ende des Jahres 1918 und im Beginn 1919 zur Behandlung. Die Schilderungen von *Nonne* aus Hamburg fallen ebenfalls in den Beginn des Jahres 1919. Der erste von *Versé* pathologisch-anatomisch untersuchte Fall, welchen ich selbst anamnestisch genau verfolgt habe, wurde auf der ersten inneren Abteilung des Krankenhauses Westend Charlottenburg (Professor *Umbert*) im März 1919 aufgenommen. Die meisten Fälle in Deutschland wurden im Beginn des Jahres 1920 seit Februar beobachtet. Ebenso berichtete *Dimitz* in Wien in der Ärztesgesellschaft am 6. Februar 1920 über eine Häufung von Erkrankungen an „Encephalitis choreatica“. Aus der gleichen Zeit stammen die hauptsächlichsten Schilderungen von Amerika und der Schweiz sowie aus Italien. Dagegen fällt die in Holland von *Pfannenstiel* und *Sjövall* beschriebene Epidemie der „Encephalitis lethargica“ in die kurze Zeit vom 10. November bis zum 18. Dezember 1919 und danach ist sie nicht wieder aufgetreten. Zweifellos sind, wenn man die Literatur aller Länder berücksichtigt, die meisten Erkrankungsfälle im ersten Vierteljahr des Jahres 1920 beschrieben worden. Aber ebensowenig wie man den Seuchenzug der „Encephalitis lethargica“ nachweisen kann, darf man von einem periodischen Auftreten dieser Gehirnentzündung reden. Bei der Grippe ist, wie ich noch zeigen werde, diese Betrachtung möglich. Bei der Influenzapandemie handelt es sich nämlich um Massenerkrankungen und um direkte Übertragungen. Bei der „Encephalitis lethargica“ ist die Zahl der Befallenen hingegen stets verhältnismäßig klein. Wir müssen das auf eine individuelle Disposition zurückführen, selbst wenn der Erreger der neuen Gehirnentzündung ein spezifischer ist. *Economio* will nun in seiner letzten Veröffentlichung vom Mai 1920 die Hauptepidemie der Enzephalitis 1919/20 von der ersten im Mai 1917 beschriebenen in mancherlei Beziehung trennen. Er nennt diese neueste Form die hyperkinetisch-myelitische und sagt von ihr zusammenfassend: „Die heurige Epidemie von „Encephalitis lethargica“ war charakterisiert durch die toxische Komponente der Erkrankung, durch die hyperkinetische und tabische Form ihrer Symptome, durch die poliomyelitische Ausbreitung und durch die Kombination mit Grippe.“ Abgesehen davon, daß diese Erörterungen von

Economoschon allein die klinisch-pathologische Einheitlichkeit der „Encephalitis lethargica“ in Frage stellen, ist diese Einteilung vom rein epidemiologischen Standpunkt schwer aufrecht zu erhalten. Während wir überall bei der Grippepandemie von 1918/19 von Gipfeln der Ausbreitungskurve reden können, dem ersten kleineren im Juli, dem zweiten größeren im Oktober 1918, ist es nicht durchführbar, von einer Enzephalitis vor der Grippe und einer während oder nach der Grippe zu sprechen, wie es Economo getan hat. Zahlenmäßig verlaufen die beiden Krankheiten ganz unabhängig voneinander; wir werden aber sehen, daß die Grippe in der Tat zu derselben Zeit herrschte wie die Enzephalitis, nur mit dem Unterschiede, daß ihre Höhepunkte in eine andere zeitliche Periode fallen. Wollte man die Enzephalitis aber doch zeitlich in eine prägrippale und eine postgrippale einteilen, so würden im ganzen vielleicht 53 einwandfreie Fälle (40 von Cruchet) und 13 von Economo) in die erste Etappe fallen und die nach vielen Hunderten zählenden Fälle in die zweite.

Die klinisch-pathologischen Betrachtungen werden uns nahe legen, daß wir es bei allen den Fällen, die mit Grippe zeitlich im Zusammenhang stehen, mit komplexen Schädigungen zu tun haben, daß die pathologischen Veränderungen der Influenza mindestens den Verlauf der sog. „parenchymatösen Encephalitis“ beeinflussen, worauf vor allem Stern hingewiesen hat. Die Zahl der prägrippalen Fälle, in denen eine solche komplexe Schädigung vielleicht nicht vorgelegen hat, ist verschwindend gering gegenüber der Zahl der postgrippalen Fälle.

Als Höhepunkte der „Encephalitis lethargica“ könnten aufgefaßt werden:

1. die Epidemie von Cruchet 1915—1916,
2. die erste österreichische Epidemie von Economo Ende 1916, Anfang 1917,
3. „the mysterious disease“ in Australien 1917,
4. die kleine Epidemie in England, Frankreich Anfang 1918,
5. die Häufung von Fällen Ausgang 1918, Anfang 1919,
6. die Epidemie in Holland November, Dezember 1919,
7. die Hauptepidemien der ganzen Welt Februar bis Juni 1920,
8. nach den neuesten Meldungen im Reichsgesundheitsamt Herbst 1920 in Skandinavien,
9. Januar 1921 in Berlin. (Aus anderen Gegenden Deutschlands lagen bei Abschluß dieser Arbeit noch keine Berichte vor.)

Eine genaue Zahlenangabe ist im allgemeinen nicht möglich, da die Diagnose der Enzephalitis stark subjektiv ist. Vor allem aber erheben sich die Höhepunkte der Kurve oft so wenig über die in den Intervallen auftretenden sporadischen Fälle, daß sich die Gipfel der Verbreitung schwer nachweisen lassen mit Ausnahme der Hauptepidemie von Februar bis Juni 1920, welche sich durch die „Kombination mit Grippe“ auszeichnet, wie Economo meint. Anders ist es dagegen bei der Grippeepidemie, wo die im Intervall auftretenden einzeln beobachteten Fälle an Zahl weit hinter den Gipfeln im Juli und Oktober zurückstehen. Über das Verhältnis der Grippe zur „Encephalitis lethargica“ in Preußen liegen nach amtlichen Meldungen der Regierungsmedizinärzte an die Medizinalabteilung des Ministeriums für Volkswohlfahrt folgende Zahlen für die Zeit vom 1. Januar bis Mai 1920 vor.

Regierungsbezirk	Grippe: (Krankenhausfälle)		Enzephalitis: (Krankenhausfälle)	
	Erkrankungen	Todesfälle	Erkrankungen	Todesfälle
Stettin	1269	286	1	0
Köslin	138	18	1?	1
Stralsund	108	36	14	2
Liegnitz	3053	227	12	5
Oppeln	3767	347	5	2
Magdeburg	1153	326	1	0
Erfurt	408	37	4	0
Schleswig	1308	201	5	1
Hannover	771	74	4	3
Hildesheim	115	8	2	0
Lüneburg	74	22	3	2
Stade	462	29	0	0
Osnabrück	923	68	1	1
Aurich	145	20	0	0
Minden	551	132	16	6
Arnsberg	2579	493	46	12
Kassel	4362	145	48	17
Wiesbaden	318	20	22	9
Koblenz	252	10	15	7
Düsseldorf	3645	437	11	1
Trier	290	96	197	50
Aachen	492	35	14	9
Berlin	5879	1095	9	5
Königsberg	851	94	8	3
Gumbinnen	526	46	15	7
Allenstein	220	10	0	0
Marienwerder	121	13	0	0
Potsdam	1648	248	5	0
Frankfurt a/O.	654	70	12	4
Breslau	1801	319	?	?
Merseburg	1340	582	21	9
Köln	2520	421	41?	34
Sigmaringen	84	5	5	2

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, daß die „Encephalitis lethargica“ in den einzelnen Bezirken in ganz unregelmäßiger Verteilung auftritt. Es besteht weder zeitlich noch örtlich ein paralleler Verlauf mit der Grippe. Die Enzephalitis-epidemie von 1915/1920 fällt gleichfalls im ganzen wie das Grippekoma von 1889/90 in die Periode der Influenza. Aber die Zeitpunkte des gehäuften Auftretens decken sich nicht mit den Gipfelpunkten der Grippe. Und ebensowenig ist dort, wo die Grippeepidemie am meisten verbreitet war, nun auch die Zahl der Enzephalitisfälle besonders gehäuft. Diese Tatsache geht vielleicht am deutlichsten aus den Zahlen von Trier hervor, wo 290 Grippekrankenhausfälle mit 96 Todesfällen und 197 Enzephalitisfälle mit 50 Todesfällen waren.

Aus der Medizinalabteilung des preußischen Ministeriums für Volkswohlfahrt ist kürzlich von Faßbender eine ausführliche Arbeit über die gegenseitigen Beziehungen der Grippe und der Encephalitis lethargica erschienen, in welcher der Verfasser zu dem gleichen Ergebnis kommt, daß ein Zusammenhang besteht.

Alle diese Ausführungen zeigen, daß, wenn auch die Encephalitis lethargica mit der Grippe in Zusammenhang stehen kann, sie ihre eigenen Krankheitsbedingungen haben muß.

Die Frage nach dem spezifischen Erreger.

Für den spezifischen Erreger wurde zunächst der Streptococcus pleomorphus von v. Wiesner angesprochen. Dieser ist nach v. Wiesner ein grampositiver Kokkus von längsovaler oder kugeliger Gestalt, der bald als Monokokkus, bald als Diplokokkus oder kurzer Streptokokkus mit Bevorzugung der Diploanordnung gefunden wird, wobei auch außerhalb der Ketten eine ausgesprochene Neigung zur Diploanordnung hervortritt. Durch seine Neigung zu Involutionsformen, u. a. zu stäbchenähnlichen Gebilden, erlangt er ein wechselvolles Aussehen, so daß v. Wiesner die Bezeichnung pleomorphus wählte. Kapselbildung fehlte durchweg. In flüssigen Nährböden konnte er mitunter aber zur Kapselbildung gebracht werden. Durch taurocholsaures Natrium wurde er nicht angegriffen. Der Einwirkung von Optochin gegenüber verhielt er sich wie ein Streptokokkus (bis $\frac{1}{5000}$ Unterdrückung, bei $\frac{1}{10000}$ bis $\frac{1}{20000}$ Hemmung und von da an ungeschwächtes Wachstum). Endlich stellt er sich auch in seinem Säurungsvermögen gegenüber verschiedenen Kohlenhydraten außerhalb der Reihe eines Diplokokkus. Wichtig ist, wie v. Wiesner betont, die Kenntnis seiner raschen Hinfälligkeit im Organismus, so daß er daselbst nur spärlich in Degenerationsformen angetroffen wird. Dementsprechend war sein kultureller Nachweis auch nur unter bestimmten Bedingungen sicher gelungen. v. Wiesner pflegte von dem zu untersuchenden Organe kleine Stückchen in Bouillon, Zuckerbouillon und Traubenzuckeragarschüttelkultur anzureichern und von hier aus erst Plattenkulturen auf Agar, Serumagar, Traubenzuckeragar anzuschließen. Auf diesen wuchs er in den ersten Generationen so ungemein zart, daß seine feinen runden und farblosen Kolonien mit freiem Auge leicht übersehen werden können, ja selbst mit der Lupe einzelstehende Kolonien der Auffindung besonders in Mischkulturen leicht entgehen konnten. Bei fortgesetzter Kultivierung trat zumeist eine gute Anpassung an den Nährboden, besonders auf Traubenzuckeragar, ein. Hämolyse von Menschenblut ist selbst bei demselben Stamm wechselnd. Die Milch koaguliert rasch. Im Gegensatz zu den pyogenen Streptokokken bildet der Streptococcus pleomorphus in Lackmus, Milchzucker, Mannit, Saccharose und Maltose Säure, auf Dextrin erst verspätet, seltener überhaupt nicht Säure, ebenso wie auf Mannit die Säureproduktion mitunter stark gehemmt sein kann. Mit diesem sehr schwer züchtbaren Streptococcus pleomorphus hat v. Wiesner folgende Versuche angestellt:

Es wurden 0,2 ccm Gehirn und Markemulsion eines an „Encephalitis lethargica“ verstorbenen Falles einem Affen nach Trepanation am linken Scheitelbein subdural mit Vermeidung jeder Hirnverletzung injiziert. Unmittelbar nach der Impfung war das Tier vollkommen wohl und kletterte ohne jede Störung im Käfig herum. Doch schon 5 Stunden nachher saß das Tier ruhig am Boden des Käfigs und machte einen kranken Eindruck. 20 Stunden nach der Infektion schien das Tier auffallend somnolent, hielt die Augen meist geschlossen, ließ sich wohl durch Anruf und Futterdarreichung erwecken, machte jedoch den Eindruck eines mit dem Schläfe kämpfenden Individuums und

nickte, sich selbst überlassen, sofort wieder ein. Keine Nackensteifigkeit, leichte Parese der rechten Hinterpfote, Gang mühsam, Reflexe erhalten. 28 Stunden nach der Injektion fand man das Tier, die Vorderpfoten am Gitter angeklammert, den Kopf auf dieselben gestützt und schlummernd. Es bestand dabei auch Schlucklähmung, der Gang war mühsam, scheinbar ataktisch. Keine ausgesprochene Nackenstarre, doch wurde der Kopf nach hinten geneigt gehalten. Nach weiteren 12 Stunden lag das Tier vollkommen reaktionslos mit geschlossenen Augen am Boden des Käfigs. 46 Stunden nach der Injektion Exitus. Das Eigentümliche ist nun, daß die Sektion das Bild einer akuten hämorrhagischen Enzephalitis in schwerster Ausbildung mit besonderer Bevorzugung des Graus der Rinde und der Stammganglien beiderseits gleichmäßig ergab, ferner des verlängerten Markes, Ödem und Hyperämie des Gehirnes und der Oblongata und der Leptomeningen des Gehirnes und Rückenmarkes. In einem zweiten Versuch wurde nun der Gehirnbrei desselben Falles vorerst durch ein Berkefeldfilter passiert und einem zweiten Affen subdural injiziert. Diese Injektion verlief vollkommen erfolglos. Sieben Tage später wurde der zweite Affe mit einer Reinkultur eines aus dem ersten Affengehirn isolierten Kokkenstammes intrazerebral reinfiziert und ging innerhalb von vier Stunden am anaphylaktischen Schock zugrunde. Diese Versuche zeigen uns eine ganz wichtige Erscheinung. Sowohl bei dem klinischen Fall (Fall 10 der Monographie von Economo), von dem die Gehirnemulsion entnommen war, wie auch bei dem geimpften Affen zeigten sich die klinischen Symptome der „Encephalitis lethargica“ in typischer Ausbildung. Die pathologisch-anatomische Grundlage, welche zu gleichartigen klinischen Erscheinungen führte, ist aber bei dem klinischen Fall und bei dem Versuchstier eine verschiedene. Bei dem klinischen Fall fand sich auf dem Sektionstisch die sog. echt entzündliche parenchymatöse Enzephalitis, welche für „Encephalitis lethargica“ typisch sein soll, bei dem Affen eine hämorrhagische Enzephalitis, wie man sie bei Grippe findet. Es wurde dann ferner der Gehirnbrei dieses Falles 10 einem Kaninchen in die Bauchhöhle injiziert; 20 Stunden später war das Tier tot. Die Sektion zeigte eine hämorrhagische Peritonitis, frische Blutungen im Peritonealüberzug der vorderen Bauchwand, des Dickdarmes, der Harnblase und des rechten Uterushornes, Blutungen in der Dickdarmschleimhaut, serös hämorrhagische Durchtränkung des retroperitonealen Gewebes des Douglasschen Raumes und des mediastinalen Gewebes sowie frische Blutungen im Parenchym des rechten Unterlappens. Economo schließt daraus: „Es scheint danach dasselbe Virus je nach dem Wirte, der es beherbergt, je nach seiner Lokalisation oder anderen Umständen eine Enzephalitis bald mit, bald ohne Hämorrhagien und sogar eine allgemeine hämorrhagische Diathese hervorrufen zu können.“ Später führt er aus: „So fügt sich neue und alte klinische und experimentelle Beobachtung aneinander zu dem Schlusse, daß es nicht Unterschiede des Virus sein müssen, die bei unserer Polioenzephalitis bedingen, ob dieselbe hämorrhagisch oder wie gewöhnlich nicht hämorrhagisch verläuft, sondern vielleicht Nebenumstände, die in der Eigenart des infizierten Individuums oder in der Lokalisation, Art und Intensität der Infektion ihren Ursprung haben.“

Es sei schon vorausgeschickt, daß dieser Satz die Grundlage für die ätiologische, klinische und pathologische Eigenart der sog. „Encephalitis lethargica“ ist.

Warum *Economio* dennoch, trotz dieses Grundsatzes, die Grippeenzephalitis von der „Encephalitis lethargica“ trennt, erscheint nicht leicht faßbar. *Wiesner* hat auffallend oft zu derselben Zeit, wo die ersten Fälle von Enzephalitis auftraten, ein gehäuftes Erscheinen von hämorrhagischer Diathese am Sektions-tisch beobachtet, mit zum Teil sehr umfangreichen Blutungen im Unterhaut-fettgewebe und zwischen den Muskelscheiden der Bauchdecken sowie in der Streckseite der Oberschenkel. Das Korium war stets frei von Veränderungen, so daß solche umfangreicheren Blutungen keine Rötung der Haut bedingten, sondern höchstens durch die Haut bläulich durchschimmerten, wodurch sie sich grundsätzlich von Hämorrhagien unterschieden, wie sie bei *Morbus maculosus Werlhofii* vorkommen. Auch hier wurden mit dem Anreicherungsverfahren bei Untersuchung größerer Gewebstücke *Diplostreptokokken* gefunden. *v. Wiesner* kommt in einer anderen Arbeit „*Streptococcus peromorphus* und die spanische Grippe“ zu Schlüssen, die uns viel einleuchtender erscheinen. Er führt hier aus, daß zum mindesten jener Teil der anatomischen Veränderungen im Bilde der spanischen Grippe, der durch die hämorrhagische Enzephalitis und die hämorrhagische Diathese charakterisiert ist, auf die Wirkung der *Diplostreptokokken* zu setzen ist. Über die Natur des *Streptococcus pleomorphus* sind eine Reihe von Untersuchungen gemacht worden. Vor allem hat *Bernhardt* Versuche angestellt. Hier handelte es sich um einen verstorbenen Fall der Abteilung von *Magnus-Levy* im Krankenhaus Friedrichshain-Berlin, der klinisch nach dem Bericht von *Simons* die typischen Symptome der „Encephalitis lethargica“ gezeigt hatte. Die histologische Untersuchung des Gehirns ergab stärkste perivaskuläre Infiltration mit Blutungen in den His-schen Raum, ferner diffuse Infiltration, die sich ausschließlich auf die graue Substanz beschränkte, schließlich Neuronocythophagie. Es lagen also auch im pathologischen Bild alle Veränderungen vor, welche *Economio* als charakteristisch bezeichnet. Aus der Pia wurden von *Bernhard* in der Gegend des zentralen Höhlengraus in Reinkultur sehr feine *Diplokokken* gezüchtet; diese wuchsen vorwiegend in zwei verschiedenen Arten von Kolonien, ganz zarten, äußerst feinen und größeren trüberen, fein gekörnten, dazwischen aber auch Übergangsformen, die sich regelmäßig ineinander überführen ließen und deren Keime, wie die weitere Untersuchung ergab, dem *Streptococcus pleomorphus v. Wiesners* glichen. Die Keime der zarten Kolonien starben bei Abimpfungen sehr rasch ab, bildeten aber regelmäßig, wenn auch spärlich, in feuchter Kammer sogenannte Sekundärkolonien (kranzartig angeordnete Buckel), die wesentlich resistenter waren und mikroskopisch aus etwas größeren, gut färbbaren *Pneumokokken* bestanden. Mit einer Reinkultur der aus den Buckeln gewonnenen *Pneumokokken* wurde nun mangels größerer Versuchstiere ein Meerschweinchen intrazerebral geimpft. Tod nach 24 Stunden. Es fand sich eine subdurale Blutung, an der das Tier offenbar eingegangen war. Auch weitere Meer-schweinchenversuche, die in der Absicht unternommen wurden, eine besondere Affinität des Mikroorganismus zum Gehirn zu erweisen, verliefen ergebnislos. Trotzdem hatten die Versuche das nicht unwesentliche Resultat, daß bei Abimpfung aus der infizierten Gehirnstelle zahlreiche gut wachsende *Pneumokokkenkolonien* gezüchtet wurden, die in der ersten Generation prachtvolle Kapseln bildeten, durch taurocholsaures Natrium aufgelöst wurden und sich im Mäuseversuch als virulent erwiesen, daneben aber nicht minder zahlreich

alle möglichen Übergänge zu ganz zarten, kaum sichtbaren Kolonien erkennbar waren, die aus zarten, zugespitzten, kapsellosen Diplokokken bestanden, und die, in Serumbouillon gebracht, zwar ebenfalls durch taurocholsaures Natrium aufgelöst wurden, in Dosis von 0,2 ccm Bouillonkultur aber nicht infektiös für Mäuse waren. Diese zarten Kolonien bildeten weiterhin wieder die beschriebenen Buckel, die früheren Sekundärkolonien, die größtenteils aus typischen Pneumokokken, daneben aber auch aus Degenerationsformen bestanden und somit durchaus denjenigen Kolonien glichen, die ursprünglich aus der Hirnsubstanz des Verstorbenen gezüchtet waren. Die Zusammengehörigkeit der scheinbar verschiedenen, aus dem Gehirn des Verstorbenen wie aus dem der Tiere gewonnenen pleomorphen Keime stand also außer Zweifel. Es wurde in einem Falle von Encephalitis lethargica aus dem zentralen Höhlengrau in Reinkultur der *Pneumococcus lanceolatus* gezüchtet, der hier zu einer besonders weitgehenden Pleomorphie neigte. Gegen diese Erörterung von Bernhardt führte Economo wiederum die Eigenart der epidemiologischen Verbreitung der „Encephalitis lethargica“ ins Feld, auf die wir teilweise schon eingegangen sind.

Levaditi und Harvier haben im Februar 1920 0,2 ccm Hirnemulsion einer an „Encephalitis lethargica“ verstorbenen 45jährigen Frau zwei Kaninchen und einem Affen intrazerebral eingepft. Eines der Kaninchen starb am achten Tage. Kulturen aus dem Gehirn und dem Herzblut blieben steril; im Gehirn fanden sich typische Veränderungen von Meningoenzephalitis in der Rinde und im Stamm. Die beiden anderen Tiere zeigten überhaupt keine Krankheitserscheinungen. Eine Hirnemulsion des verstorbenen Kaninchens wurde in der gleichen Dosis zwei anderen Kaninchen eingepft, welche am 6. und 7. Tage starben und die gleichen Gehirnveränderungen zeigten. Die Krankheitssymptome traten immer erst ein paar Stunden vor dem Tode auf und äußerten sich durch Schläfrigkeit, durch Zeichen meningealer Reizung, durch epileptische und myoklonische Zuckungen in den Gliedern oder choreatische Bewegungen. Das Virus ist, wie Levaditi und Harvier meinen, ein filtrierbares, das durch die Chamberleinfiter 1 und 3 hindurchgeht. In Amerika haben Strauß und Löwe durch Überimpfung des Filtrates aus dem Nasenrachensekret an Enzephalitis Verstorbenen bei zahlreichen Kaninchen eine nichteiterige Enzephalitis erzeugen können. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Olitsky und Gates.

Brasher, Caldwell und Coombe glauben Erreger gefunden zu haben, welche morphologisch vollkommen gleichwertig denjenigen sind, die im Blut, im Sputum, in der Pleuraflüssigkeit und im Liquor in Fällen von Influenza, Grabenfieber und Nierenentzündung unter den englischen Truppen in Frankreich im Herbst 1917 und im Frühling und Sommer 1918 beobachtet wurden. Dieser Erreger hat also sicherlich so viele Ausbreitungsmöglichkeiten, daß er ganz gut auch noch das Virus der „Encephalitis lethargica“ sein könnte! Palcani wiederum gibt an, daß er im Sedimente zweier Patienten mit „Encephalitis lethargica“ nach der zweiten oder dritten Lumbalpunktion grampositive, mit den gewöhnlichen Anilinfarben leicht färbbare Diplokokken entdeckt habe; sie lagen extrazellulär außerhalb der Zellen, paarweise oder in Tetraden zusammen angeordnet; er hat sie sowohl kulturell wie auch im Tierexperiment nachgewiesen und sie gehörten in die Gruppe der Streptokokken mit Diplokokkenstrepto-

morphologie (*Streptococcus haemolyticus*). Hilgermann fand im Blute spärlich kleinste, scheiben- bis bläschenförmige, leuchtende, durch Eigenbewegung sich sehr langsam fortbewegende Gebilde. Bei stärksten Vergrößerungen schienen diese Gebilde sich wie durch Ruderbewegungen fortzubewegen. Im Giemsa-präparat fanden sich mitunter auch feinste, langgestreckte, birnenförmige Gestalten zu zweien nebeneinander liegen, vielleicht Teilungsfiguren. In der Milz, im Knochenmark und in der Ventrikelflüssigkeit sah er die gleichen Formen. Hilgermann ist geneigt, diese Gebilde als Entwicklungsstadien von Protozoen aufzufassen. Ähnliche Beobachtungen machte Wartenberg an der Freiburger Medizinischen Klinik. Manteufel fand weder die Hilgermannschen Körperchen noch ein filtrierbares Virus, dagegen im Nasenrachenraum und in der Trachea einer Leiche Pfeiffersche Influenzabazillen. Ebenso Wandel, Löwenthal, Klemperer und Elkeles. Serologische Beziehungen zwischen Influenza und „Encephalitis lethargica“ sind auch von Bieling und Weichbrodt festgestellt worden. In der Mehrzahl der von ihnen untersuchten Fälle wurden im Laufe der Erkrankung Agglutinine gegen Influenzabazillen gebildet. Es ist auch nicht unwichtig, daß hier bei einer Sektion neben Influenzabazillen *Streptococcus viridans* aus dem Lungenblut gezüchtet werden konnte. Lubarsch führte in der Sitzung der Pathologischen Gesellschaft am 26. Oktober 1920 histologische Präparate vor von Enzephalitisfällen nach Viridanssepsis, welche zum Teil ähnliche Bilder darboten wie die Grippeenzephalitis. Daraus müssen wir folgern: Möge die Form von Bieling pathologisch-anatomisch zur Grippeenzephalitis oder zur sog. „Encephalitis lethargica“ gehören, die morphologischen Erscheinungen sind ursächlich sicher auf eine komplexe Schädigung zurückzuführen; enzephalitische Veränderungen, wie sie in dem erwähnten Fall von Bieling vorliegen, können durch die vereinigte Wirkung von Grippevirus und *Streptococcus viridans* hervorgerufen sein. Es besteht natürlich bei Untersuchungen am Leichenblut stets die Möglichkeit, daß agonal oder postmortal Erreger auf dem Blutwege in ein Gewebe eingewandert sind.

Doerr fand, daß ein mit Herpesvirus infiziertes und wieder gesund gewordenes Kaninchenauge auf einen Enzephalitisstamm nicht reagierte, und daß sich umgekehrt die mit Enzephalitisvirus geimpften Augen immun gegen spätere Infektionen mit einem beliebigen Herpesvirus erwiesen. Er schließt daraus auf Beziehungen zwischen dem Herpesvirus und dem der aus dem Lumbalpunktat Enzephalitiskranker gewonnenen Erreger.

Ferner hat Sittmann, von dem die Abgrenzung der „hyperkinetischen Form“ der Enzephalitis stammt, mit großer Zurückhaltung auf eine Beobachtung in seinem Krankenhaus hingewiesen. Bei einer Reihe von Lungenentzündungen, die klinisch den Pneumonien bei Grippe glichen, wurden blutige Auswürfe bemerkt, die sehr denen der tuberkulösen ähnlich waren, sich zuweilen auch bei kruppösen Pneumonien einstellten. Wenn diese Auswürfe so behandelt wurden, wie es Pfeiffer für den Nachweis von Influenzabazillen angibt, so fanden sich Spirochäten. Die Behandlung mit Silbersalvarsan ergab in solchen Fällen wiederholt günstige Ergebnisse. Da die „hyperkinetische Form“ sich zuweilen an derartige Pneumonien anschloß, forschte man nach, ob bei dieser Form Spirochäten eine Rolle spielen könnten. Bei einem Patienten wurden im Bodensatz der ausgeschleuderten Spinalflüssigkeit einmal Spirochäten gesehen.

Sjövall konnte von einem Fall in Reinkultur einen kleinen typischen Aerobestreptokokkus, in einem anderen einen ziemlich großen Diplobazillus züchten. Er sagt selbst: „Es dürfte mißlich sein, diese Ergebnisse zu einem klaren Bild von der Ätiologie zu vereinen.“

Diese Zusammenfassung des schwedischen Pathologen am Schluß seiner eigenen bakteriologischen Untersuchungen hat allgemeine Gültigkeit. Ein spezifischer Erreger ist bisher nicht gefunden worden. Wir müssen jedoch zugeben, daß selbst die Entdeckung eines bestimmten Virus die Mannigfaltigkeit der klinischen Erscheinungsformen bei der „Encephalitis epidemica“ kaum hinreichend erklären würde.

Direkte Übertragung im Tierversuch und Kontagiosität.

Die Schwierigkeit der Beschaffung von größeren Versuchstieren verhinderte es, daß die tierexperimentellen Forschungen in dem Umfang unternommen wurden wie 1909 von Wickmann, Krause und anderen bei der Poliomyelitis. Die damaligen Methoden sind jedoch in vergleichender Beziehung von Wichtigkeit; denn die Poliomyelitis zeigt klinisch oft ausgeprägte Gehirnsymptome, pathologisch-anatomisch häufig die gleichen Veränderungen wie die „Encephalitis lethargica“. Die sehr ausgedehnten Tierexperimente von Krause an Kaninchen, welche in einem Falle bis in die vierte Generation durchgeführt wurden, ergaben daß die subduralen Impfungen viel unsicherer verliefen als die intravenösen oder intraperitonealen. Diese Erfahrung bei der Poliomyelitis stellte sich erst nach langen Proben heraus. Die Möglichkeit einer großen Reihe von Kontrollversuchen und der besten Bedingungen für das Tierexperiment hat uns aber bei der gegenwärtigen Epidemie gefehlt. So können lethargisch-enzephalitische Symptome eines subdural geimpften Affen uns noch keinen Aufschluß über die Art des Erregers geben. Sehr eingehende Untersuchungen über experimentell erzeugte Enzephalitis sind vor dem Kriege von Homén unternommen worden. Homén beschreibt bei 13 Fällen nichteiteriger Enzephalitis, welche sich an Poliomyelitis, kruppöse Pneumonie, Typhus, Milzbrand und einige Formen unklarer Ätiologie anschlossen, pathologische Veränderungen, die teilweise vollkommen denen der „Encephalitis lethargica“ gleichen. Darauf hat auch Jaffé kürzlich aufmerksam gemacht. Den experimentellen Teil seiner Arbeit leitet er mit folgenden Worten ein: „Wie beim Studium der Zellenverhältnisse bei den Hirnabszessen habe ich auch hier wegen der oft sich ergebenden Schwierigkeit die Natur und Genese jeder einzelnen Zelle in den entsprechenden Fällen zu bestimmen, gesucht, das Tierexperiment zu Hilfe zu nehmen, hier jedoch nicht mit so direktem Nutzen wie bei den Abszeßstudien, indem es mir nicht gelungen ist, sei es bei Kaninchen, sei es bei Hunden, Prozesse und Herde hervorzurufen, welche den bei der menschlichen nichteiterigen Enzephalitis in so wechselnden Formen auftretenden Prozessen und Veränderungen ganz gleichzustellen wären.“ Wir müssen daher auch auf Grund der Versuche von Homén zugeben, daß die Übertragung und Erzeugung ganz gleichwertiger Vorgänge weder jetzt noch früher bei der nichteiterigen Enzephalitis in einem Umfange ausgeführt werden konnten, daß wir Schlüsse daraus ziehen dürfen. Ein Weg könnte uns weiter führen, wieder der epidemiologische. Bei der Poliomyelitis kennen wir wahrscheinlich den spezifischen Erreger. Wir wissen sicher, daß er ein filtrierbares Virus ist und wir wissen vor allem, daß es sich um eine aus-

gesprochene Infektionskrankheit handelt, die eine bestimmte Altersklasse bevorzugt und von Mensch zu Mensch übertragbar ist. Wie steht es in dieser Beziehung mit der „Encephalitis lethargica“?

Wir hören nur von ganz vereinzeltten Erkrankungen in der gleichen Familie oder bei Leuten, die in enger Berührung standen. Aus der deutschen Literatur ist wohl nur ein einziger sehr zweifelhafter Fall von Dewes bekannt. Aus England und Frankreich werden mehrere berichtet. In England wurden in dem Bericht an das Parlament besonders eingehende statistische Befunde auf Grund amtlicher Erhebungen gebracht, vor allem auch über die Altersverteilung und über die in einer Familie gleichzeitig auftretenden Fälle. Auch andere Staaten haben versucht, wegen der epidemiologischen Bedeutung der „Encephalitis lethargica“ amtliche Meldungen einzuführen. So empfiehlt das Gesundheitsamt von Bern in einem besonderen Merkblatt die Anzeigepflicht auch für verdächtige Fälle und die Desinfektion der mit den Kranken direkt in Berührung befindlichen Gegenstände. Auf die Schwierigkeit dieser amtlichen Erhebungen hat gerade Staehelin in Basel mit folgenden Worten hingewiesen: „Die Diagnose muß immer etwas subjektiv bleiben und deshalb können uns die Anzeigen verschiedener Ärzte nur ein sehr verzerrtes Bild geben. Bei der großen Pleomorphie des Krankheitsbildes besteht auch die Gefahr, daß alles Mögliche als Enzephalitis gemeldet wird, Meningitis, Apoplexie, Urämie usw.“ Zweifellos ist die Zahl der Erkrankungen, welche bei der Feststellung einer Enzephalitis differentialdiagnostisch in Betracht kommen, so groß, daß eine brauchbare zahlenmäßige Erfassung schwer möglich ist. Aber auch noch aus einem anderen Grunde. Es ist nicht allein denkbar, daß z. B. ein Tumor cerebri die Erscheinungen einer Enzephalitis machen kann; während einer Epidemie kann umgekehrt die epidemische Erkrankung statt im Nervensystem ihre Lokalisation in anderen Organen, nicht im Gehirn, nehmen. Selbst wenn der Streptococcus pleomorphus der spezifische Erreger der „Encephalitis lethargica“ wäre, können zuweilen bei einem Krankheitsbild alle nervösen Erscheinungen zurücktreten, etwa zugunsten einer hämorrhagischen Diathese. Denn nach v. Wiesner ist dieses Teilbild der spanischen Grippe auch auf den Streptococcus pleomorphus zurückzuführen.

Von der Poliomyelitis anterior führt Lewandowski folgendes aus: „Das Studium der großen Epidemien hat es sehr wahrscheinlich gemacht oder erwiesen, daß es eine große Reihe von Erkrankungsformen gibt, die speziell das Nervensystem gar nicht oder nur ganz leicht beteiligen, vielmehr unter den Erscheinungen einer allgemeinen Infektion verlaufen. Insbesondere sind es häufig Anginen, fieberhafte Magen-Darmkatarrhe, auch Bronchitiden, welche nichts anderes als der Ausdruck der Heine-Medinschen Krankheit sind.“ Solche Erscheinungen mit ganz andersartigen Organerkrankungen, wie sie Lewandowski bei der spinalen Kinderlähmung erwähnt, müssen wir auch bei der „Encephalitis lethargica“ annehmen, besonders wohl für die hyperkinetisch-myelitische Form, wo die anderen Organe, wie Economo selbst betont, ebenso oft toxisch geschädigt waren wie das Gehirn. Deshalb ist jede zahlenmäßige Erhebung der Erkrankungsfälle an Enzephalitis lückenhaft.

Unter den ausführlichen Berichten in der englischen Statistik finden wir nur vier Fälle von „Encephalitis lethargica“, welche in einer Familie auftraten. Aber alle diese beweisen, daß die Ansteckungsgefahr nicht sehr groß sein kann.

Das erste Beispiel berichtet von einer Schwangeren aus London, die an der Schlafkrankheit litt. Das rechtzeitig ausgetragene Kind zeigte „mild symptoms of the same disease“, erholte sich aber schnell. Erkrankungen von Säuglingen an Schlafsucht werden ja nicht selten berichtet. Solche Schilderungen sind aber mit großer Vorsicht aufzunehmen, denn die Grenze zwischen dem physiologischen Schlaf des Neugeborenen und krankhafter Lethargie ist jedenfalls recht schwer zu ziehen.

Der zweite Fall betrifft drei Geschwister in Mansfield. Diesen erwähnt auch Netter. Ein Mädchen von 19 Monaten (Krankheitsbeginn 19. April 1918), ein Knabe von 9 Jahren (Krankheitsbeginn 4. Mai 1918), ein zweiter Bruder von 7 Jahren (Krankheitsbeginn 8. Mai 1918). Das Mädchen und der neunjährige Knabe starben, der siebenjährige Knabe wurde gesund. Das Mädchen starb nach drei Tagen im Koma. Die Brüder zeigten Lethargie, Augenmuskel- und Fazialislähmungen.

In Eastbourne erkrankten ein Bruder von 13 Jahren und die Schwester von 12 Jahren, welche in dem gleichen Bette schliefen. Die Eltern und zwei Geschwister blieben gesund, hatten aber kurz vorher Grippe gehabt. Bei Bruder und Schwester fanden sich die gleichen Symptome, Ptosis, Urinverhaltung, Stupor, klarer Liquor. Beide Kinder genasen. Dieser Fall zeigt deutlich den epidemiologischen Charakter der Enzephalitis. Erkrankungen in der gleichen Familie sind höchst selten, kommen vielleicht einmal wie hier bei engster Berührung vor. Da aber ein Teil der Mitbewohner desselben Raumes verschont blieb, da die Infektion, welche doch in engen Wohnungen alle treffen muß, immer nur bei wenigen zum Ausbruch der Gehirnentzündung führt, müssen andere Faktoren mitwirken. Der spezifische oder nicht spezifische Erreger genügt, wie uns das Beispiel aus Eastbourne zeigt, keinesfalls zur Erklärung der Ätiologie.

Aus Weybridge wird ein gleichzeitiges Auftreten von Enzephalitis bei Mutter und Sohn erwähnt. Ob es sich hier wirklich um eine Gehirnentzündung handelte, erscheint immerhin zweifelhaft. Der 20jährige Sohn kehrte im Februar 1919 von einer Seereise zurück. Mutter und Sohn erkrankten an schwerer Influenza, außerdem hatte der junge Mann einen erneuten Malariaanfall. Bei beiden Patienten trat ein komatöser Zustand mit Lähmungserscheinungen auf. Gleichzeitig bestanden Scharlach und masernartige Exantheme. Ausgang in Heilung.

Netter hat in Neunkirchen und Saarbrücken Bergarbeiter der gleichen Grube beobachtet, die innerhalb kurzer Zeit an Enzephalitis erkrankten.

Mr. Doctor J. S. Wechsler, associate in Neurology columbia university and Adjunct Neurologist to Mt. Sinai hospital, dem ich an dieser Stelle ganz besonders für alle brieflichen Mitteilungen und die Übersendung der Originalarbeiten von Strauß und Löwe danken möchte, teilte mir mit, daß er ca. 100 Fälle von „Encephalitis lethargica“ im Mt. Sinai Hospital beobachtet hat, daß diese nicht isoliert wurden und daß nie eine Ansteckung vorkam.

Alle gleichzeitigen Erkrankungen bei eng miteinander in Berührung stehenden Personen sind zweifelhaft oder stehen mindestens vereinzelt da. Durch dieses Merkmal unterscheidet sich die „Encephalitis lethargica“ in ihrem epidemischen Charakter von einer Seuche wie der Grippe, welche gehäuft in bald schwerer, bald leichter Art allgemein auftrat. Sie verhält sich aber ähnlich wie oft die Meningitis cerebrospinalis, auf deren eigenartige Verbreitungsweise besonders Westenhöffer während der oberschlesischen Epidemie 1906

hingewiesen hat. Westenhöffer zeigt, wie oft in Familien ein Kind von der Hirnhautentzündung betroffen wird, während die übrigen verschont bleiben, daß kaum eine andere Infektionskrankheit der Kinder so sprungweise und wahllos auftritt wie diese. Nun sind Erkrankungen der Meningen und des Gehirnes weder in ihrem klinisch-symptomatischen Verhalten noch im pathologisch-anatomischen Befund streng voneinander zu trennen. Es läßt sich oft nicht entscheiden, in welchem Grade die Hirnhäute abhängig oder unabhängig von einer Schädigung der grauen und weißen Substanz durch toxisch-infektiöse Vorgänge getroffen werden. Die Erfahrungen von Westenhöffer bei der oberschlesischen Epidemie der Zerebrospinalmeningitis legen uns überhaupt den vergleichenden Schluß nahe, daß bei den gehäuft auftretenden Erkrankungen des Gehirnes und seiner Häute eine besondere Konstitution mitspielt.

Altersdisposition.

Liegt bei der Enzephalomyelitis eine besondere Altersdisposition vor? Die amtliche englische Statistik gibt über 242 Fälle in England und Wales während der ersten drei Monate des Jahres 1919 genauere Angaben (Tab. I).

108 Fälle von 242 = 44,6% treffen hier das Alter über 35 Jahre. Nach diesen Zahlenangaben ist jedenfalls keine Altersklasse bevorzugt. Ebenso sind weder Männer noch Frauen vorwiegend betroffen. Dieser Statistik sei die Altersverteilung der Fälle von Eonomo, Nonne, Siemerling, Speidel, Umber, Forster, Staehelin, Ganser, Moritz, Toby Cohn, Högler, Stertz, Jacksch, Wiener und Naef gegenübergestellt (Tab. II).

Diese Statistik von 100 Fällen aus der deutschen Literatur ist an sich nicht unzureichender als die der 242 Fälle aus England, nur wegen der geringeren

Tabelle I.

Unter 1 Jahr		1 Jahr — 5 Jahre		5—10 Jahre		10—15 Jahre		15—20 Jahre		20—35 Jahre		35 Jahre und darüber		Im ganzen											
		Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Gesamt-	Todes-								
2	1	2	2	8	4	18	6	8	3	10	4	9	2	11	4	30	14	54	25	54	22	116	53	125	59

Tabelle II.

Unter 1 Jahr		5—10 Jahre		10—15 Jahre		15—20 Jahre		20—35 Jahre		35 Jahre und darüber		Im ganzen	
Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
0	0	3	0	5	3	12	9	15	13	28	12	63	37

Zahl weniger wirksam. Ich habe in dieser zweiten Tabelle 100 gut beschriebene Krankengeschichten namhafter Autoren ausgewählt; wenn man alle in Deutschland geschilderten Formen aufzählen würde, so ergäbe sich auch keine Gesetzmäßigkeit in der Altersverteilung. Die Erscheinungen der kindlichen „Encephalitis lethargica“ finden sich in eigenen Abhandlungen von Zweigenthal, Albert Hirsch-Heidelberg und anderen; ich habe sie in diesem Schema nicht verwertet. Eine Altersdisposition für die „Encephalitis lethargica“, wie wir sie oft bei der mit ihr verglichenen Poliomyelitis anterior finden, welche vorwiegend Jugendliche befällt, liegt nicht vor. Aber sicher ist es, daß der infektiös-toxische Vorgang im Gehirn durch die Altersunterschiede in den klinischen Symptomen geändert werden kann. Wir dürfen also nicht danach fragen, welches Alter am meisten zur Enzephalomyelitis disponiert, sondern wie werden die entzündlichen Erscheinungen etwa durch gleichzeitige Arteriosklerose der Hirngefäße oder durch die physiologische Altersatrophie der Ganglienzellen beeinflußt. Vielleicht wirkt in vorgeschrittenen Jahren leichter eine komplexe Schädigung ein und es summieren sich mehr als im jugendlichen Alter endogene und exogene Faktoren. Am schönsten hat dies eigentlich Joshua Leiner gezeigt, der auch die Unregelmäßigkeit in der Altersverteilung erläuterte: „The youngest patient recorded as having this malady was four months old, the oldest was aged ninety six years.“ Läßt sich die Schlafsucht eines Säuglings und eines 96jährigen etwa nur durch die Anwesenheit des Streptococcus pleomorphus erklären?

Konstitution, Disposition, Exposition.

Das Problem der Konstitution bei entzündlichen und degenerativen Erkrankungen des Nervensystems ist ungeklärt. Es ist wohl anzunehmen, daß diejenigen, welche durch vorangegangene Erkrankungen geschwächt sind oder von vornherein ein schwaches Nervensystem haben, leichter von infektiösen Schädigungen des Gehirnes betroffen werden, vor allem auch, daß eine allgemein im Körper auftretende Infektion bei diesen eher die psychisch-nervösen Symptome in den Vordergrund treten läßt als bei anderen. In derselben Weise wie früher Krannhals und Nauwerck bei der Grippeenzephalitis von 1889/90 auf die konstitutionelle Ätiologie hingewiesen haben, betonen es heute Forscher, wie Hirsch-Bonn und Simons. So sagt Hirsch: „Wie aber im einzelnen Fall sich die klinischen Erscheinungen abspielen, das hängt wohl nicht nur von anatomisch nachweisbaren Läsionen, sondern auch von komplexen toxischen Wirkungen ab. Ich erinnere nur an die höchst verschiedene Wirkung der Narkotika, speziell des Alkohols; der eine wird still und schlafsuchtig, der andere gerät in lebhafteste Agitation.“ Simons, welcher die Grippeepidemie für die wichtigste Ätiologie der „Encephalitis lethargica“ erklärt, führte in der Berliner Gesellschaft für Psychiatrie und Nervenkrankheiten aus: „Infiziert sind während der Grippeepidemie alle, es liegt an der persönlichen Beschaffenheit, wer an den inneren Organen oder dem Nervensystem oder beiden erkrankt.“ Eine Enzephalitis wird oft bei akuten Infektionskrankheiten bestehen, macht aber klinisch keine Erscheinungen. Nur Massenbeobachtung können unsere Erfahrungen bereichern. Der Zustand nervöser Konstitution kann nicht stets bewiesen, zuweilen nur geahnt werden. Bonhoeffer und Nonne haben auch besonders auf die Fehlerquelle hingewiesen, daß viele Fälle von „Encephalitis lethargica“,

bei denen sich Geisteskrankheiten in der Familie finden, aus psychiatrischen Kliniken berichtet werden. So sind wir natürlich nie zu dem Schluß berechtigt, daß vorwiegend Personen mit schwachem Nervensystem von der Krankheit betroffen werden. Es kann sich ebensogut um besonders befähigte Individuen handeln, wie bei dem einen Fall von Tranjen und in dem von Simons und Versé beschriebenen, wo die Krankheit ein besonders begabtes Kind befiel.

Eine andere Frage ist, ob der Status thymicolymphaticus eine Rolle spielt. Es sind auch Sektionsbefunde und klinische Fälle mit Hyperplasie der Thymusdrüse und der Lymphdrüsen beschrieben worden (Oehmig, Geronne, Herxheimer, Villinger, v. Wiesner). Zum Vergleiche sei angeführt, daß Oberndörfer für die Erklärung besonders schwerer Formen von Grippe den Status thymicolymphaticus herangezogen hat. Westenhöffer ist der Ansicht, daß die lymphatische Konstitution bei der Entstehung der Zerebrospinalmeningitis mitwirkt. In Amerika wurde der Hypophyse ein Anteil für die Erklärung des lethargischen Symptomes zugeschrieben (Wechsler, Leiner). Auch diese Ätiologie läßt sich nur ahnen. Das Gehirn und die Drüsen mit innerer Sekretion treten stets in Wechselwirkung. Bei der Katatonie spielen sie nach der heutigen Anschauung eine große Rolle, und da katatonische Formen bei der jetzigen Enzephalomyelitis nicht selten sind, wird auch hier vielleicht ein Zusammenhang vorliegen. Wir dürfen ebenso wie bei der Altersdisposition nicht danach fragen, ob Leute mit einer besonderen Konstitution besonders empfänglich für akute Gehirnerkrankungen sind, als nach der Art, wie eine besondere Form einer Infektionskrankheit durch die Blutdrüsenformel des einzelnen in ihrem Verlauf beeinflußt wird.

Ein Teil der Symptome, vielleicht vor allem die Schlafsucht, könnte gelegentlich auf einen Zusammenhang mit Ernährungsschädlichkeiten hinweisen. In England wurde die Frage, ob Botulismus vorliegt, besonders eingehend erörtert und schließlich verneint (Melland). Auch Nonne betont, daß es durchaus möglich sei, daß der vorauszusetzende Erreger zur Entfaltung seiner Wirksamkeit der Prädisposition eines infolge nicht normaler Ernährung weniger widerstandsfähigen Körpers bedarf. Nonne zeigt indessen, daß es sich bei seinen Fällen nur selten um wirkliche Unterernährung handelt. Auch wir haben es nie beobachtet. Aus der übrigen Literatur gewinnen wir keine Anhaltspunkte, daß unzureichende Kost oder die Avitaminose in der Kriegsernährung von ätiologischer Bedeutung sein könnten. Erkrankungen des Zentralnervensystems könnten immerhin auch hier in Beziehung zu einer Avitaminose stehen, da wir auch bei Beri-Beri eine degenerative Polyneuritis und Schädigung der Vorderhornanglienzellen finden. So werden auch zuweilen in der Kriegszeit Ernährungsschwierigkeiten die Wirksamkeit des infektiösen Virus unterstützt haben.

Es wäre naheliegend, daß Erschöpfung und Stoffwechselstörung die krankhafte Schlafsucht mitbedingen. Hierfür liegt kaum ein Anhaltspunkt vor, wenn wir bedenken, wie sich die tropische Schlafkrankheit bei den verschiedenen Negerstämmen zeigt. Philaethes Kuhn hat aus der Geschichte der Nelanane in Kamerun nachgewiesen, daß die Haussa trotz günstiger Ernährung mit Fleisch und trotz kräftigem Körperbau mehr befallen sind als die meisten anderen Stämme. Sehr vieldeutig ist die Beobachtung von Bychowski, daß in Warschau die Verbreitung der Enzephalitis unter der jüdischen Bevölkerung stärker war als unter der christlichen (Neurol. Zentralbl. 1921).

Unter allen Faktoren, welche in der Ätiologie der „Encephalitis lethargica“ eine Rolle spielen müssen, ist nur einer mit bestimmter Sicherheit bekannt: Die gleichzeitig auftretende Grippeepidemie. Außer der tropischen Schlafkrankheit, ferner der „Maladie de Gayet“, welche einen Fall beschreibt, und der „Maladie de Gerlier“, die eine Art Berufskrankheit ist, kennen wir in der Geschichte der Medizin nur einmal eine ähnliche Erkrankung mit so eigentümlichen Schlafsymptomen wie die „Encephalitis lethargica“: Das geschilderte „Grippekoma“ von 1889/90. Sonst sind uns derartige klinische Bilder und auch, soweit die damalige Gehirnpathologie Schlüsse zuläßt, entsprechende anatomische Befunde nicht bekannt.

Wir dürfen uns daher zunächst ganz allgemein fragen, wie ist ein Zusammenhang denkbar zwischen einer infektiösen Grundkrankheit, welche alle Organe befallen kann und einer von ihr abhängigen entzündlichen oder degenerativen Erkrankung eines Organsystems? Dieses Problem tritt uns noch viel schärfer bei der Lues und den neurosyphilitischen Erkrankungen, vor allem bei der Tabes und der Dementia paralytica entgegen. Die progressive Paralyse gehört nach Economo auch in die Gruppe der echt entzündlichen Encephalitiden, und wenn wir von dem mehr chronischen Verlauf, der Lokalisation und den mehr degenerativen Veränderungen absehen, finden sich bei der „Encephalitis lethargica“ oft übereinstimmende Entzündungsformen. Warum erkranken nur ungefähr 3% allerluetisch Infizierten an progressiver Paralyse? Hier lassen sich im wesentlichen zwei Anschauungen unterscheiden (Wollenberg). Die eine nimmt an, daß bei der Dementia paralytica eine Abart des syphilitischen Virus wirksam sei, welche eine besondere Affinität zum Nervensystem, eine neurotrophe Tendenz, besitze. Man spricht deshalb von Lues nervosa. Diese Eigenart könnten die Spirochäten allmählich durch biologische Umwandlungsvorgänge erworben haben, vermöge deren sie sich sowohl in ihren pathogenen Wirkungen als auch in ihrer Resistenz von den ursprünglichen Spirochäten weitgehend unterscheiden. Für die Existenz eines derartigen Virus sprechen diejenigen Fälle, in welchen schwere Erkrankungen des Zentralnervensystems bei sehr verschiedenen Personen nach Infektion an der gleichen Quelle aufgetreten waren.

Die andere Erklärung nimmt an, daß die in das Zentralnervensystem gelangten und dort zurückgebliebenen Spirochäten eine allgemeine Toxinwirkung entfalten.

Außerdem müssen aber noch gewisse Hilfsursachen mitwirken. Pilez ist der Meinung, daß es außer der Syphilis noch eine besondere paralytische Disposition gäbe, und Joeffroy vertritt den Standpunkt, daß der Paralytiker mit einem schlechten zerebrospinalen Nervensystem zur Welt käme. Eninger reiht die Paralyse unter die Aufbrauchkrankheiten ein. Es ist auffallend, daß die Grundanschauungen bei allen Autoren, welche die Grippeepidemie mit der „Encephalitis lethargica“ in Zusammenhang bringen, wiederkehren. Bei der Erforschung der Dementia paralytica haben erst die klinischen und statistischen Arbeiten von Erb den Gedanken nahe gelegt, daß die Paralyse syphilogenen Ursprunges ist. Heute ist besonders durch den Nachweis von Spirochäten in der Großhirnrinde von Paralytikern die Entscheidung über die Hauptätiologie getroffen. Trotzdem stehen wir vor dem Rätsel, warum nur ein Teil derluetisch Infizierten geisteskrank wird. Unter diesem Gesichtspunkt ist die Frage der

direkten Beziehung zwischen Grippe und „Encephalitis lethargica“ noch viel weniger zu beantworten. Denn den Erreger der Grippe kennen wir nicht. Alle Möglichkeiten, welche hier in Betracht kommen, hat Friedberger im Zusammenhang erörtert.

1. Es kann sich um den Influenzabazillus vom Jahre 1891 handeln.
2. Vielleicht ist ein anderes Bakterium als Erreger anzusehen.
3. Dieses könnte sich sekundär auf den durch die Influenzabazillen krankhaft veränderten Geweben ansiedeln.
4. Es tritt vielleicht zuerst ein invisibles Virus auf, zu dem andere Erreger sekundär hinzukommen.
5. Es wirken vielleicht äußere Ursachen unbekannter Natur ein, welche die Krankheitsdisposition bedingen und so verschiedenen im Körper vorkommenden oder in ihn aufgenommenen Bakterien die Möglichkeit zum Eindringen in die Gewebe und zur Auslösung der Krankheitssymptome geben.

Auf diese Einzelfragen werde ich nicht weiter eingehen. Es steht aber auch jetzt noch nicht fest, daß der früher als spezifisch angesehene Pfeiffersche Bazillus der ausschließliche Erreger der großen Grippeepidemie ist. Auch auf der bakteriologischen Abteilung des Krankenhauses Westend-Charlottenburg wurden bei mehr als 500 Untersuchungen von Abstrichen des Sektionsmaterials, frischer Sputa und angehusteter Levinthalscher Hämoglobinagarplatten nur viermal der Pfeifferbazillus gefunden, und zwar immer nur spärlich und nie in Reinkultur (Graaz).

Der indirekte Zusammenhang zwischen Grippe und „Encephalitis lethargica“.

Heute sind wir zwar nicht imstande, ein Urteil über den bakteriologischen Ablauf der Vorgänge in den einzelnen Organen bei der Influenza zu geben. Zwei Gesichtspunkte erscheinen mir jedoch von besonderem Wert, um auf die ganze Verbreitungsweise dieser Infektionskrankheit ein Licht zu werfen und uns gleichzeitig zu überzeugen, wie schwer der zeitliche Ablauf eines klinischen Einzelfalles der Grippe und seine besondere Lokalisation in einem Organ zu übersehen ist.

Erstens ist es die rein klinische Beobachtung, welche vor allem von Hildebrandt und Treupel neuerdings wieder hervorgehoben ist und sich auch bei uns bestätigt hat (Rosenberg), daß es zahlreiche Fälle von chronischer Grippe gibt, die oft große differentialdiagnostische Schwierigkeiten machen, schon deshalb, weil man nicht daran denkt, daß das infektiöse Virus der Influenza noch im Körper weilt. Hildebrandt hat besonders betont, daß eine hervorstechende Eigenschaft der Grippe ihre Neigung zu Rückfällen und Nachschüben ist, und daß diese Rückfälle sich an ganz anderen Organen abspielen können als die Erstanfälle. So wird gelegentlich die Grippe als solche nicht erkannt, weil sie sich beim ersten Anfall unter dem Bilde einer Muskel-erkrankung zeigt und erst in ihrem weiteren Verlauf oder gar erst bei einem Rückfalle ihr gewöhnlicheres Bild als Erkrankung der Luftwege erkennen läßt. Diese Veränderungen von chronischer Grippe sind in der letzten Zeit nun wiederholt klinisch festgestellt worden. Die Grippe zeigt aber nicht allein chronische Veränderungen, die sich zeitlich über die Periode der eigentlichen

Grippepandemie hinauserstrecken, auch vor der Pandemie sind überall Endemien aufgetreten. Hübschmann konnte schon im August 1915 auf Grund von Untersuchungen an der Leiche das Bestehen einer gehäuften Zahl von Influenzafällen feststellen. Er sagte damals voraus, daß wir vor einer Epidemie ständen. Ebenso hat Hildebrandt seit Februar 1916 in Flandern ausgedehnte Influenzaepidemien beobachtet, welche im Laboratorium des beratenden Hygienikers der IV. Armee auch als solche bestätigt wurden. Welches auch der Infektionsmodus der Grippe sei, zeitlich ist jedenfalls der Beginn der Pandemie nicht abzugrenzen, nur ihre Höhepunkte können wir wegen der Häufung der Fälle zahlenmäßig erfassen. Somit können wir auch den zeitlichen Zusammenfall einer Epidemie der „Encephalitis lethargica“ mit der Grippe nicht leugnen, wie es Economo versuchte. Die Beobachtungen von Hübschmann fielen sogar in eine frühere Zeit als die erste Epidemie von „Encephalitis lethargica“ in Wien.

Der zweite Gesichtspunkt stützt sich auf die heuristische Hypothese von Sahli. In einer Arbeit über das Wesen und die Ätiologie der Influenza ist Sahli auf die Vorstellung über das komplexe Virus zurückgekommen. Er stellt die Art der Infektion bei der Influenza derjenigen beim Tetanus gegenüber. Der Tetanus kommt nur durch ein komplexes Virus zustande, indem gleichzeitig mit den Tetanusbazillen chemisch schädigende Substanzen oder Bakterien in die Wunde eindringen müssen. Somit können einheitliche Krankheitsbilder dadurch auftreten, daß differente Erreger wie bei dem Vorgang der Symbiose aufeinander abgestimmt sind. Bei dieser Vorstellung von dem komplexen Virus der Influenza ist nun vor auszusehen, daß in den einzelnen Fällen die Zusammensetzung des Virus und damit auch der bakteriologische Befund und das klinische Bild erheblich wechseln können. Gerade die Annahme dieses Infektionsmodus ist am meisten geeignet, die Schwierigkeiten des Verständnisses für die Mannigfaltigkeit der Bilder zu überwinden. Zunächst lassen sich die bakteriologischen und klinischen Variationen schon erklären durch die quantitativen Verschiedenheiten der Zahl, in der die einzelnen Bakterienarten in den Tröpfchen vertreten sind. So wird ein anderes klinisches und bakteriologisches Bild zu erwarten sein, wenn doppelt soviel Influenzabazillen wie Pneumokokken haften, als wenn das Verhältnis das umgekehrte ist. Ferner kann aber dieselbe Wirkung wie aus dem Mengenverhältnis der einzelnen Teilerreger auch aus den Verschiedenheiten der Partialvirulenz und aus der Partialempfindlichkeit des Organismus für die einzelnen Komponenten des Giftes hervorgehen. Es ist auch denkbar, daß eine Epidemie, welche durch das spezifische Zusammenwirken von Influenzabazillen, Pneumokokken und Streptokokken zustande kam, sich in Zweigendemien spalten kann, bei denen die einzelnen Bakterienarten eine quantitativ verschiedene Rolle spielen, einzelne Spezies sogar verschwinden und sich sekundär seltenere Arten, wie in einigen Fällen von Sahli, Diphtheriebazillen und Spirochäten hinzugesellen können. Auch die Beobachtungen von Sittmann über das Vorkommen von Spirochäten lassen sich auf diese Weise erklären. Die Lehre von dem komplexen Virus bei anderen Infektionskrankheiten kennen wir schon aus viel älteren Veröffentlichungen von Grawitz, Bugwid, Arloing, Behring, Steinhaus, Charrin et Roger, Fehleisen. Für den Infektionsmodus der Grippe ist diese Hypothese erst von Sahli aufgestellt worden. Sie erklärt besser als die Mischinfektionen und

die Sekundärinfektionen das Auftreten einer Vielheit von Symptomen. Der klinische Einzelfall jeder grippalen Erkrankung, mag diese sich nun als Schädigung des Gefäßapparates, der nervösen Organe, des Respirationstraktus offenbaren, wird daher in seinem Verlauf beeinflußt werden erstens durch die vereinigte Wirkung der aufeinander in einem bestimmten Verhältnis abgestimmten Teilerreger, zweitens durch die jeweilige Empfänglichkeit des erkrankten Individuums (Gottstein-Martius-Strümpellsche Formel).

Eine Reihe von diesen Möglichkeiten, wie die primär auftretende Influenza zu einer Enzephalitis führen könnte, ist schon 1895 von Nauwerck erörtert worden. Neuerdings haben es Stertz, Staehelin, Kayser-Petersen, Mittasch, Bernhardt u. a. scharf formuliert. Bernhardt, der, wie früher erwähnt, aus dem zentralen Höhlengrau eines an „Encephalitis lethargica“ Verstorbenen Pneumokokken züchtete, führt aus: „Entweder müssen wir uns vorstellen, daß ein Typ aus der großen Gruppe der pathogenen Diplo-Streptokokken eine besondere Affinität zum zentralen Höhlengrau erworben hat. Diese Auffassung von der besonderen Elektivität des Virus für bestimmte Gebiete des Nervensystems findet ihr Analogon z. B. in der Wirkung des Diphtheriegiftes auf bestimmte Nerven, etwa die des Gaumensegels, des Akkommodationsmuskels usw. Auch sehen wir, daß während verschiedener Epidemien das Vermögen des Diphtheriebazillus, bestimmte Nerven zu schädigen, schwankt, und führen dies auf die schwankende Giftbildung, und zwar bestimmter Giftkomponenten, kurz Veränderlichkeit des Diphtheriebazillus, zurück. In Analogie hierzu könnte man annehmen, daß Pneumokokken, deren krankheitsserregende Eigenschaft bekanntlich in weiten Grenzen schwankt, auch einmal eine besondere Affinität zu den Ganglienzellen bestimmter Hirnteile gewinnen. Oder wir nehmen an, daß das unbekannte Grippenvirus als primäres Agens eine Bedeutung für die spezielle Infektiosität der Kokken dem Gehirn gegenüber hat, sei es, daß durch das Grippevirus bestimmte Hirngebiete so geschädigt werden, daß sich nun die Kokken da anzusiedeln vermögen, sei es, daß das Grippevirus die Kokken aktiviert, sie gewissermaßen neurotrop macht.“ Vorausgesetzt, der Streptococcus pleomorphus von v. Wiesner sei der spezifische Erreger der „Encephalitis lethargica“ und er tritt entweder, wie möglicherweise während der ersten Wiener Epidemie, als einziger Virus auf, oder er wird, wie Economo für manche Fälle zugibt, durch das unbekannte Grippevirus aktiviert, so ist doch, rein epidemiologisch betrachtet, stets mit einer komplexen Infektion zu rechnen. Hierauf hat besonders Stern-Göttingen hingewiesen. Er betont, daß eine vorausgegangene Grippe die schädigende Rolle nicht im Sinne einer Veränderung des nervösen Parenchyms, sondern der Schädigung des Blutgefäßapparates spielen kann. Der unbekannte Erreger der Grippe zeigt aber nicht nur im Gehirn, sondern auch in anderen Organen die besondere Eigenschaft, den Gefäßapparat anzugreifen. Da nun die Grippeseuche gleichzeitig mit der Enzephalitisepidemie ihren Zug durch alle Länder nahm, müssen wir hier mindestens eine komplexe Noxe annehmen, die sich zusammensetzt aus der vereinigten Wirkung eines gefäßschädigenden und eines neutropen Virus. Die genaue Angabe, eine wie große Zahl der an „Encephalitis lethargica“ Erkrankten und Verstorbenen früher eine Grippe durchgemacht hat, wäre sehr erwünscht. Man könnte bei diesen mit einer gewissen Sicherheit eine vorangegangene Gefäßschädigung annehmen, welche alle sog. echt entzündlichen Vorgänge,

die Neuronophagie, die perivaskulären Infiltrate, jede diffuse Infiltration der grauen Substanz in ihrer Entstehung begünstigt. Economo hat vielleicht am deutlichsten gezeigt, daß diese anamnestiche Feststellung unmöglich ist. Er bezeichnete die neue Krankheit schon bei ihrem ersten Auftreten zu Wien im Winter 1916/17 als grippös, d. h. zu der großen Gruppe der refrigeratorischen und epidemischen Erkrankungen gehörig, bei denen die Infektion ihren Eingang durch die oberen Luftwege zu nehmen scheint. Aus der Art der Initialsymptome bei der „Encephalitis lethargica“ werden wir sehen, daß es sich gar nicht im Einzelfall entscheiden läßt, ob eine wirkliche Grippe vorangegangen ist. Sabatini hat während der italienischen Epidemie der Enzephalitis besonders häufig Pharyngitiden beobachtet, welche ebensogut als echte Grippesymptome gelten können wie schwere Erkrankungen mit wochenlangem Fieber

und Abgeschlagenheit. Außer der gefäßtoxischen Wirkung des unbekanntes Influenzavirus, welches gewisse angenommene neurotrophe Keime bei ihrem Vorgehen mindestens unterstützen muß, besteht noch eine andere Korrelation zwischen Influenza und „Encephalitis lethargica“. Es liegt eine noch völlig unaufgeklärte Organ-disposition zwischen dem Gewebe der Lungen und des Gehirnes vor (Lit. Rößle). Eiterige Lungenprozesse (Gangrän, Abszesse, Bronchiektasien) bilden gerade im Gehirn häufig metastatische Abszesse. Es wäre also denkbar, daß die eigentümlichen Veränderungen der Bronchien und des Lungengewebes bei der Grippe in Beziehung stehen zu den entzündlichen Vorgängen im Gehirn, daß eine primäre Lokalisation in den tieferen Wegen des Respirationstraktus die Ursache für schwerere Erscheinungen klinischer und pathologisch-anatomischer Art im Gehirn bedeutet.



Langerhans-Jena fecit.

Abb. 1. Perivaskuläres Infiltrat im zentralen Höhlengrau.

Obwohl wir als hervorstechendes Merkmal der Grippeenzephalitis und der „Encephalitis lethargica“ finden, daß es sich bei diesen fast nie um eiterige Einschmelzungen des Hirngewebes handelt, können wir solche Zusammenhänge auch für andersartige entzündliche Vorgänge annehmen, da diese Korrelation vorliegt. Das gilt vor allem auch für solche Fälle, wo sich die gleichen Erreger in den Lungen und im Gehirn fanden. Auf die Fehlerquelle, daß die Züchtung von Bakterien aus Organen am Sektionstisch auch bei sorgfältiger Technik stets nur einen bedingten Wert haben, wurde schon früher hingewiesen. Lehrreich ist folgender Fall eines Verstorbenen der zweiten inneren Abteilung des Krankenhauses Westend (Oberarzt Schultz), bei dem sich klinisch die typischen Symptome

der „Encephalitis lethargica“ gezeigt hatten. Die Sektion (Verfasser) ergab zahlreiche perivaskuläre und diffuse Infiltrate, welche in den Zentralganglien und weniger ausgedehnt auch im Pons auf die graue Substanz beschränkt waren, einzelne neuronophage Herde, vereinzelt Blutungen¹⁾. Elkeles züchtete vier Stunden nach dem Tode aus den Bronchien sowie aus den Zentralganglien Streptokokken in Reinkultur. Ein anderer wichtiger Fall ist von Wandel und Reinhardt beschrieben worden. Hier handelte es sich um einen 37jährigen Mann, der bereits im Juli bis August im Felde an schwerer Grippe erkrankt war. Von dieser Grippe blieben Bronchiektasen zurück. Mitte Februar 1919 erkrankte er wieder an Grippe mit eitriger Bronchitis, doppelseitiger konfluierender Bronchopneumonie und myelomeningitischen und wurzelneuritischen Symptomen. Bei der Sektion fand sich eine herdförmig lokalisierte akute Poliomyelitis und leichte Meningitis, letztere besonders in der Umgebung der vorderen Wurzeln. Hier sehen wir, wie sich eine nichteitrige parenchymatöse Entzündung der grauen Substanz an einen teilweise eiterigen Prozeß im Respirationstraktus anschließt.

Die bisherigen Ergebnisse zeigen uns deutlich, daß der „Encephalitis lethargica“ in ätiologischer Beziehung keine klare Sonderstellung zukommt. Sie tritt unter eigenen epidemiologischen Bedingungen auf. Diese Feststellung beweist jedoch nicht ihre Unabhängigkeit von der pandemisch verbreiteten Grippe. Ein spezifisches Virus ist einwandfrei nicht gefunden worden, denn angesehene Kliniker und Pathologen haben während der Epidemie verschiedene Erreger gefunden. Aber die Erkrankungen des Gehirns und seiner Häute zeigen uns vielfach deutlicher als andere Organerkrankungen, daß verschiedene Erreger die gleichen klinischen Symptome und übereinstimmende pathologisch-anatomische Veränderungen erzeugen können. Die Meningitis cerebrospinalis bietet ein gesondertes Krankheitsbild, auch wenn sie nicht durch Meningokokken, sondern durch Pneumokokken hervorgerufen wird.

Darum könnte auch die „Encephalitis lethargica“ klinisch eine Sonderstellung einnehmen.

Die Klinik der „Encephalitis lethargica“.

Das Schlafproblem und die Lethargie.

Nicht ohne Absicht möchte ich versuchen, einer klinischen Darstellung, welche die Initialerscheinungen und die Symptomatologie der sog. neuen Krankheit einzeln erläutert, das Schlafproblem und die Zeichen der Lethargie voranzuschicken. Das soll aus zwei Gründen geschehen. Erstens folge ich damit der geschichtlichen Reihe aller Darstellungen und kann die Vielheit der Symptome später besser zeigen. Warum sprechen wir beispielweise bald von akuter epidemischer Kinderlähmung, bald von spinaler Kinderlähmung, bald von Heine-Medinscher Krankheit? Warum nennen wir ein wenigstens pathologisch-anatomisch, wenn auch nicht ätiologisch ziemlich scharf umschriebenes Krankheitsbild einmal malignes Lymphom, dann Hodginsches Granulom oder Lymphogranulomatose? Diese nicht feststehende Nomenklatur läßt sich nur historisch erklären. Wir finden, daß eine zwar gegenwärtig überall angewandte,

¹⁾ Siehe Abb. 1.

aber nicht mehr für die jetzige Anschauung zutreffende Bezeichnung aus einer noch nicht weit zurückliegenden Epoche stammt, in der ein mehr oder weniger hervorstechendes Einzelsymptom für das wichtigste galt. So ist es mit der Lethargie bei der epidemischen Enzephalitis. Die alten Namen lassen sich aber nicht so leicht beseitigen. Zweitens ist es gerade das Einzelsymptom der Lethargie, durch welches die sog. neue Krankheit für besonders charakteristische Fälle ihre Sonderstellung in klinischer Hinsicht noch am meisten zu behaupten scheint. Ohne das auffällige Symptom des Schlafes wäre man vielleicht kaum auf den Gedanken gekommen, dieser Krankheit klinisch eine Sonderstellung einzuräumen. *Economio* beginnt seine Monographie mit den Worten: „Wenn eine ungewöhnliche Lebensäußerung des Organismus beim Menschen auftritt, z. B. Fieber, Schmerzen, Husten usw., oder wenn eine gewöhnliche Lebensäußerung behindert ist, wie z. B. bei einer Lähmung, so sprechen wir von Krankheit und die Krankhaftigkeit des Symptomes springt sofort in die Augen und verwundert uns nicht. Wenn aber einmal eine sonst alltägliche normale Lebensäußerung als Krankheitssymptom auftritt, kann sie leicht als solches zunächst unerkannt bleiben, fesselt aber nachher unser Interesse um so mehr, als sie uns auch der Lösung eines normalen Lebensrätsels näher bringen kann. Wie auffallend ist die Athetose mit ihrem Bewegungstypus aus der Säuglingszeit, wie sonderbar die choreatischen Bewegungen, die bei den Kindern anfangs für Verlegenheitsbewegungen oder Unart gehalten werden, oder die Tiks, deren allmählicher Übergang zu den schlechten Gewohnheiten im Einzelfall manchmal zu diagnostischen Schwierigkeiten führt. Ebenso rätselhaft wirkt es, wenn einmal der Schlaf, diese physiologische Funktion, die ein Drittel unseres Lebens einnimmt und an und für sich physiologisch noch ungeklärt ist, als Krankheitssymptom erscheint.“

Solche Fälle mit einem ausgesprochenen Schlafzustand sind in Wirklichkeit während der ganzen Epidemie nur wenige beschrieben worden. Zu den bezeichnendsten gehören die beiden ersten der Monographie von *Economio*.

Wir müssen uns nun zunächst zwei Grundfragen vorlegen:

Erstens: Ist nach dem, was wir heute aus physiologischen sowie pathologischen Experimenten und Beobachtungen wissen, der Schlaf ätiologisch und symptomatisch als eine Einheit aufzufassen?

Zweitens: Entspricht der pathologische Zustand der Lethargie wirklich, wie *Economio* meint, in manchen Grundzügen diesem physiologischen Schlaf?

Es ist eine eigentümliche Tatsache, daß sich die meisten Theorien über den physiologischen Schlaf aus den Beobachtungen pathologischer Vorgänge entwickelten. Eine Ausnahme bilden nur die vorwiegend mechanistischen Erklärungen. Eine solche ist die von *Mathias Duval*, der darlegte, daß infolge der dauernden Sinnesreize des Tageslebens die Dendriten der Ganglienzellen allmählich zurückgezogen werden. Die Unhaltbarkeit dieser Vorstellung zeigt *Verworn*. Dasselbe gilt für die Theorie von *Pflüger* und *Preyer*, welche reine Stoffwechselveränderungen mit bestimmbareren Zersetzungsprodukten annahmen, wie Kohlendioxyd und Milchsäure, ohne uns jedoch damit das Wesen der geistigen Ermüdung näher zu erklären. Wir können uns freilich vorstellen, wie *Verworn* annimmt, daß sich im Wechsel von Reizzuständen und Ausschaltung von Sinnesausdrücken eine Selbststeuerung im Stoffwechsel der Ganglienzelle vollzieht. Aber auch diese Deutung allgemeiner Art bedeutet

für uns nur eine Umschreibung von etwas Unfaßbarem. So waren es gerade ähnliche Krankheitsbilder wie die „Encephalitis lethargica“, welche Mauthner zu einer neuen Theorie führten.

Er entwickelte seine Hypothese aus drei sehr ähnlichen Krankheitsbildern, der „Maladie de Gayet“, der „Maladie de Gerlier“ und der früher erwähnten Nona. In dem Falle von Gayet handelte es sich um einen 28jährigen Arbeiter, der durch eine Kesselexplosion, die ihm jedoch keinen direkten Schaden zufügte, in einen Zustand unbeschreiblicher Aufregung versetzt wurde. Ohne daß er irgendeinen Schmerz empfand, entwickelte sich bei ihm mit beiderseitiger Ptosis und Doppeltsehen ein Zustand von Schwäche, Abgeschlagenheit und allgemeiner Apathie und es stellte sich eine unbezwingliche Schlafsucht ein. „Un phénomène qui frappe tout le monde, dès le début, c'est la somnolence. Souvent pendant qu'on l'interroge, Perrot s'endort, et ce n'est qu'en le secouant vigoureusement, qu'on parvient à le rappeler à la réalité. Plusieurs fois il s'est endormi en mangeant. La somnolence est profonde, mais on en tire encore le malade par les vives excitations et on obtient de lui des réponses intelligentes.“ Die Temperatur schwankte zwischen 37 bis 38,5°. Er lag in diesem Zustand vom 23. April 1874 bis zum 17. Januar 1875; an diesem Tage erfolgte der Exitus. Sehr fesselnd ist der folgende Sektionsbericht: „La partie fasciculée et inférieure des pédoncules cérébraux est restée saine, mais tout ce qui est au-dessus est atteint par une altération inflammatoire caractérisée par une rougeur assez intense, une apparence de sclérose des tissus jointe à certain degré de ramollissement, le tout évidemment hyperémié à gauche tout l'étage supérieur du pedoncule est envahi jusqu' à ces bords, ce n'est qu' au niveau du coté gauche du vermis supérieur que commence un liséré blanc, qui va s'élargissant un peu, tout le long du pédoncule droit et qui indique l'intégrité du tissu nerveux en ce point.“ Es handelt sich also hier nach dem klinischen und pathologisch-anatomischen Befund um einen Fall von ausgesprochener „Encephalitis lethargica“. Vor allem ist die Verknüpfung von Lethargie und Augenmuskelstörungen in klinischer Hinsicht bemerkenswert. Von Gerlier ist, wie Mauthner erwähnt, im Jahre 1887 eine Krankheit unter dem Namen „Vertige paralysant“ beschrieben worden, die Haltenhoff als Maladie de Gerlier bezeichnete. Die Krankheit ergiff mit Vorliebe solche Arbeiter, die in Ställen beschäftigt waren oder im Stalle schliefen. Sie trat in kleinen Epidemien in einzelnen Teilen der Schweiz im allgemeinen im Sommer auf, um im Herbst wieder zu erlöschen. Kopfschmerz, Schwindel, Schwäche in den Beinen, taumelnder Gang und Ptosis kennzeichneten das Krankheitsbild.

Sowohl die „Maladie de Gayet“ als auch die „Maladie de Gerlier“ bilden eine besondere Gruppe durch das vereinzelte Vorkommen und durch das Fehlen eines infektiösen Zusammenhanges.

Bei den infektiösen grippalen Schlafkrankheiten, dem Schlawfiieber des Albrecht von Hildesheim, das Netter erwähnt, der Tübinger Schlafkrankheit, der Nona und der modernen „Encephalitis lethargica“ finden sich auch gleichfalls meistens wie bei den ersten nichtinfektiösen Schlafkrankheiten Augenmuskelstörungen und Lethargie kombiniert. Darauf gründete Mauthner seine Theorie vom Schlafzentrum, auf die Economo zuerst wieder aufmerksam gemacht hat. Mauthner führt aus: „Schon der Laie spricht das richtige aus, wenn er sagt, daß beim Schläfrigwerden die Augen zufallen, denn es kann sich

nur dabei um eine wahrhaftige Ptosis, um eine wirkliche Paralyse des Levator palpebrae superiores handeln. Zu einer Zeit, wo noch alle Sinneseindrücke wirksam sind und unsere Muskeln sich noch willkürlich bewegen, wo sie noch lesen oder Karten spielen, können wir unsere Augen kaum mehr offen halten, und wenn das Schlafbedürfnis eine gewisse Höhe erreicht, so kämpfen wir vergebens gegen das Eintreten der Schlafptosis. Bald nützt es uns nichts mehr, die Augenbrauen möglichst in die Höhe zu ziehen und die Lidspalten öffnen zu wollen. Wir müssen mit unseren Fingern die Lider in die Höhe heben, um dann nicht selten zu bemerken, daß wir doppelt sehen. Diese Doppelbilder sind stets gekreuzte und können nach Helmholtz auch Höhendistanzen und Schiefheiten aufweisen. Das gekreuzte Doppeltsehen ist nicht bloß nachlassende Konvergenz, sondern, da dasselbe auf große Distanzen eintritt, wirkliche Divergenz, und diese Erscheinung des Doppeltsehens trifft nicht etwa bloß Menschen, die an Insuffizienz der Musculi interni leiden, sondern wird ganz allgemein bedingt durch die Schlafparese der Interni; das Herdsymptom des Schlafes, die durch Ptosis und gekreuztes Doppeltsehen sich charakterisierende Okulomotoriuslähmung, geht den allgemeinen Erscheinungen voraus und ist daher keineswegs als Ausdruck allgemeiner Muskeler schlaffung anzusehen. Daher wird die Annahme, daß eine Funktionsstörung des zentralen Höhlengraues den Schlaf bedingt, nicht wenig durch die Tatsache unterstützt, daß eine Funktionsstörung des im zentralen Höhlengrau gelegenen Okulomotoriuskernes den Schlaf einleitet.“ Diese Theorie, an die *Economio* als erster wieder erinnert hat, ist nicht nur geistvoll, sie entspricht auch dem allgemeinen Bestreben, jede Gehirnfunktion, jeden seelischen Vorgang zu lokalisieren. *Economio* neigt auch zu der Ansicht, den Schlaf als ein Lokalsymptom des erkrankten zentralen Höhlengraues aufzufassen, fand aber gleichfalls keine Einheit zwischen der Lokalisation der Entzündungsprozesse und dem Symptom des Schlafes. Er warnt davor, neue Theorien aufzustellen und rät, die Entscheidung künftigen experimentellen Forschungen zu überlassen. Einen bemerkenswerten Versuch hat er selbst mit *Karplus* übernommen. Bei Eingriffen, die zur doppelseitigen Durchschneidung des Pedunkulus bei Katzen ausgeführt wurde, setzten die Verfasser einmal unwillkürlich eine große Läsion, wodurch die ganze interpedunkuläre Zone durch eine Blutung zerstört wurde. Das Tier schlief, ohne zu erwachen, bis zu der nach 14 Tagen vorgenommenen Tötung.

Viel umfassender ist die Hypothese von *Trömmner*. Der Schlaf ist nach ihm die Entgiftungs-, Assimilations- und Regenerationsphase, speziell der Großhirnrinde. Die hierzu nötige Funktionsruhe wird durch eine allgemeine sensorische (zum Teil auch motorische) Hemmung hervorgerufen. Das Organ dieser Hemmung ist der Thalamus. *Trömmner* stellt aber, was *Economio* nicht scharf betont, das Lokalisationsprinzip keineswegs in den Vordergrund. Er nimmt zwar den Thalamus als Hemmungsstätte an, erklärt aber die letzte Ursache doch für unfaßbar. In der gleichen Sitzung der biologischen Abteilung des ärztlichen Vereins zu Hamburg, wo *Trömmner* seine Ansichten entwickelte, wies auch *Saenger* darauf hin, daß der Schlaf ein komplexes Rätsel sei, daß *Nothnagel* bei doppelseitigen alten Erweichungsherden im Thalamus opticus keine Zeichen von Schlaf beobachtet habe, und daß der großhirnlose Frosch auch nicht schlafe. Dieser Vielheit der Ursachen ist *Trömmner* völlig gerecht geworden. Er unterscheidet zwischen begünstigenden Faktoren, Provokatoren

und eigentlichen Ursachen des Schlafes. Zu den begünstigenden Umständen rechnet er den Ausfall von Sinnesreizen, zu den Provokatoren Ermüdung und Gewohnheit. Zu ganz ähnlichen Anschauungen ist Weichardt durch biochemische Forschungen gelangt. Er fand, daß im Tierversuch die schlaffördernde Wirkung gewisser Eiweißspaltprodukte durch andere Verbindungen, die er Retardine nennt, gehemmt wird. Der Grad des soporösen Stadiums könnte von dem Überwiegen der Ermüdungsstoffe oder der Retardine abhängen. Hierdurch erklärt sich auch nach der Auffassung von Weichardt die merkwürdige Erscheinung, daß oft trotz hochgradiger Ermüdung kein Schlaf eintritt. Das Ausbleiben sensibler Eindrücke spielt eine sehr große Rolle. Darum ist der wohlbekannte Fall von Strümpell von besonderem Wert. Ein 15jähriger Schuhmacherlehrling, der auf einem Auge blind, auf einem Ohre taub, am ganzen Körper anästhetisch war, schlief dauernd, wenn ihm das sehende Auge zugebunden und das hörende Ohr verstopft wurde. Er sagte selbst: „Wenn ich nicht sehen kann, so bin ich nicht.“ Besonders regsame Naturen werden trotz der Ausschaltung sensibler Eindrücke die Verbindung mit der Welt noch nicht ganz verlieren. Das Schicksal intelligenter Kriegsblinder zeigt uns jetzt oft, wie andere Sinnesbahnen um so mehr ausgebildet werden, und wie sich bei ihnen eine neue Welt des Ichbewußtseins formt. Aber durch die Ptosis, sei sie durch Lähmung oder durch Erschlaffung des Levator palpebrae entstanden, verliert der Mensch einen Teil seiner Beziehung zur Außenwelt, einen Teil seines Wachzustandes. Dieser Vorgang läßt sich also auch ohne die Nachbarschaft von Okulomotorius- und Schlafzentrum erklären.

Wie können wir uns nun die rein zerebral bedingte akute Schlafsucht erklären? Man muß hier, worauf *Economo* besonders hinweist, an die Möglichkeit schlafferzeugender Wirkung der Hyperämie der Rinde bei der Enzephalitis denken, da *Czerny* und *Brodmann* für den physiologischen Schlaf eine mäßige Hyperämie nachgewiesen haben. Diese letzte pathologisch-physiologische Vorstellung von dem Wesen und der Tiefe des Schlafes erscheint uns noch am meisten für eine objektive Betrachtung faßbar. Zweifellos spielen die Zirkulationsverhältnisse eine große Rolle bei dem Zustandekommen jedes Erregungszustandes und bei der Herabsetzung jeder Empfänglichkeit für Eindrücke der Außenwelt. Diese Erkenntnis, die sich uns aus klinischen Bildern eindeutig offenbart, entrollt vor uns auch die Schwierigkeit, die Grenze des Physiologischen zum Pathologischen zu finden.

Wir wissen, daß mäßige Hyperämie den Schlaf begünstigt. Die Übergänge zu stärkerer Hyperämie, zu Stauung, Stase, Ödem, erhöhtem interkranielem Druck sind so fließend, wie die klinischen Bilder der krankhaften Lethargie und der mit meningealen Reizungssymptomen verbundenen Somnolenz.

Wir finden auch, daß bei der „Encephalitis lethargica“ die Meningen recht oft beteiligt sind, und daß ein erhöhter Liquordruck nicht selten vorkommt. Dazu kommt, daß durch die weiche Konsistenz der Hirnsubstanz selbst bei ziemlich streng lokalisierten krankhaften Prozessen jeder Art die Nachbarschaft in Mitleidenschaft gezogen wird. Das kollaterale Ödem erschwert oft auch bei Gliomen die Bestimmung der Lokalisation und kann gefährlicher sein als der begrenzte Tumor in einem lebensunwichtigen Gebiet. Der Zustand der akuten Hirnanschwellung läßt sich bis jetzt nicht durch histologische Methoden immer

sicher feststellen (Lewy und Cassirer). Auch auf der ersten inneren Abteilung des Krankenhauses Westend (Prof. Ueber) wurde ein Fall mit den ausgesprochenen Symptomen der „Encephalitis lethargica“ beobachtet. Die Sektion (Prof. Versé) ergab ein Gliom.

Die Erörterung des Schlafproblems gehörte vielleicht in das Reich des Metaphysischen, wenn wir nicht gerade hier aus der Geschichte der Medizin ein Beispiel hätten, wie eine mehr philosophisch-abstrakte Idee zu einer großen Entdeckung führte. Ein geistvoller Dichter der Gegenwart, Karl Ludwig Schleich, hat auf Grund seiner Vorstellung vom Schlafe, der nach ihm durch den aktiven Hemmungsapparat der Neuroglia bewirkt wird, die Infiltrationsanästhesie erfunden. Das Wesentliche an allen Erklärungsversuchen ist, daß der Zustand des Schlafes sich nicht auf eine Ursache zurückführen läßt, daß es sich um komplexe Vorgänge handelt. Für den Ablauf der Vorgänge im physiologischen Schlafe lassen sich noch gewisse Gesetzmäßigkeiten finden und Kurven der Schlaftiefe, wie sie Kohlschütter aufstellte, verleihen bei gesunden Menschen diesem Zustand das Gepräge einer symptomatischen, wenn auch nicht ätiologischen Einheit. Diese symptomatische Einheit trifft aber auf pathologischem Gebiet nur für die eigenartige Erscheinung der „Schlafverschiebung“ zu, wie sie Pfaundler, Moro, Janecke u. a. beschreiben. Pfaundler bezeichnet den Zustand als Schlafverschiebung, bei dem nach heftigen Erregungszuständen der Kinder, die sich hauptsächlich nachts einstellten, am Tage tiefer Schlaf eintrat. Janecke beschreibt ausführlich den Fall eines fünfjährigen Knaben, bei dem sich im Anschluß an eine gastrointestinale Form der Grippe plötzlich eine „Encephalitis lethargica“ entwickelte. Das Kind hatte besonders nachts schwere Erregungszustände. Um die Dämmerung fing es schon an laut zu sprechen, zu singen und zu pfeifen. Tagsüber trat ein mehrstündiger Schlaf von abnormer Tiefe auf. Der Knabe schlief mit halb-offenen Augen in Seitenlage eingerollt und wimmerte, wenn man ihn wachrütteln wollte. Ähnliche Symptome berichtet Oehmig von einem 9½ Jahre alten Kinde.

Typus choreaticus der Kinder.

Die Enzephalitis zeigte sich offenbar häufig bei Kindern in einer anderen Form als bei Erwachsenen. Der Vergleich einer größeren Anzahl von Krankengeschichten lehrt, daß bei Kindern in erster Linie ein Krankheitsbild in den Vordergrund tritt: Die Encephalitis choreatica. Allerdings liegen verhältnismäßig wenige Berichte aus Kinderkliniken vor. Die ausführlichste Schilderung hat Zweigenthal an der Hand von 40 Fällen gegeben. (Die pathologisch-anatomischen, bakteriologischen und zytologischen Untersuchungen wurden von Sternberg ausgeführt.) Zweigenthal macht den Versuch, drei Formen von „Encephalitis epidemica“ zu unterscheiden: den choreaähnlichen Typ, einen lethargischen und einen dritten, der den Wechsel beider Zustandsbilder in sich schließt. Auf den ersten Typus fielen 20 Kinder; 17 von diesen 20 Kindern waren unter 10 Jahre alt. Lethargisch verliefen 9 Fälle, 8 davon im Alter von 12—14 Jahren. Einen gemischten Verlaufstypus wiesen ebenfalls 9 Fälle auf. Das Alter dieser Gruppe schwankte zwischen 7 und 13 Jahren. Auch die Erkrankungen, über die von anderen Autoren berichtet wurde, zeigen bei Kindern weniger den lethargischen als den choreatischen Charakter. So z. B. das

Krankheitsbild des 2½ Jahre alten Säuglings, das Albert Hirsch aus Heidelberg schildert, welches den hyperkinetischen Typ von Sittmann aufwies. Ferner die Erkrankung des zehnjährigen Mädchens, die Nonne beschreibt. Ein tödlich ausgehender Fall von epileptisch-choreatischer Natur der I. inneren Abteilung des Krankenhauses Westend-Charlottenburg (Prof. Ueber), der von Simons früher schon erwähnt und von Versé histologisch untersucht wurde, sei genauer angeführt.

Die Mutter des verstorbenen neunjährigen Mädchens teilte mir mit, daß das Kind stets sehr regsam, lebhaft und gut in der Schule gewesen sei. Der Vater ist Schlosser. Erstes Kind, Geburt rechtzeitig. 12 Monate gestillt, vom 9. Monat ab Beikost. Mit einem Jahr Laufen gelernt. Mit zwei Jahren Masern, mit drei Jahren Keuchhusten, keine Kinderkrämpfe. Ein Trauma hatte das Kind in der letzten Zeit nicht erlitten, für irgend eine Vergiftung lag kein Anhaltspunkt vor. Eine fünfjährige Schwester der Verstorbenen, welche ich sah, machte einen aufgeweckten, aber sehr zappeligen Eindruck und konnte keinen Augenblick ruhig auf einem Fleck sitzen. Das verstorbene Mädchen war nach der Photographie kurz vor dem Beginn der Erkrankung sehr zart und für sein Alter hoch aufgeschossen. Es wurde wegen seiner schlechten körperlichen Entwicklung während der letzten Ferien in eine Ferienkolonie geschickt. Einige Wochen vor dem Beginn der Erkrankung fiel der Lehrerin bereits auf, daß die Teilnahme und Aufmerksamkeit mehr und mehr nachließ. Zehn Tage vor der Einlieferung ins Krankenhaus litt das Kind bereits an Appetitlosigkeit, Übelkeit und häufigem Erbrechen, das zeitweise sehr anhaltend war, sich aber allmählich besserte. Dann traten plötzlich, als das Mädchen schon wieder leichte Arbeit in der Wirtschaft verrichtete und zur Schule gehen wollte, schwere Krampfanfälle mit Schaum vor dem Munde auf. Ein Anfall folgte dem andern und ca. 24 Stunden nach dem ersten Anfall wurde das Kind ins Krankenhaus eingeliefert.

Aufnahmestatus 9. März 1919: Schlecht ernährtes Kind mit grazilem Körperbau. Entwicklungszustand dem Alter entsprechend. Zunge: belegt, geschwollen, frische Bisse an der Spitze. Rachen ohne Befund. Lungen: Voller Schall, vesikuläres Atmen. Herz: Töne rein, Aktion regelmäßig, Grenzen normal. Abdomen: flach, weich, nirgends druckempfindlich. Leber und Milz nicht vergrößert. Augenhintergrund ohne Befund. Reflexe: Fazialisphänomen negativ. Patellarreflexe positiv, schwer auszulösen. Bauchdeckenreflexe positiv. Babinski negativ. Kein Kernig, keine Nackenstarre. Sensorium benommen. Hin und wieder ist sie etwas klarer, zeigt die Zunge, gibt die Hand, antwortet auch. Es treten gehäufte kleine Anfälle mit Pupillenstarre, unwillkürlichem Harnabgang, Verdrehen der Augen und Kaubewegungen auf. Daneben ausgesprochene epileptische Anfälle, oft, aber nicht immer im linken Fazialis beginnend mit Beteiligung der Gesichts- und Extremitätenmuskulatur.

11. März: Gehäufte Anfälle, die nicht mehr zu zählen sind. Zeitweise ist das Kind für kurze Augenblicke etwas klarer, sagt seinen Namen, gibt die Hand. Dann treten psychotische Momente auf. Es redet viel von Gott und Jesus (meist unverständlich), segnet alle Personen, die ans Bett kommen und steht mit ausgebreiteten Händen im Bett auf.

12. März: Lumbalpunktion: Liquor klar, keine Drucksteigerung. Alb. negativ, Nonne-Apel negativ, keine Lymphozytose. Wassermannreaktion im Blut und Liquor negativ. Anfälle unverändert. Das Kind liegt jetzt dauernd in eigentümlicher Stellung mit breit gespreizten Beinen im Bett. Die Beine bleiben bei den Anfällen in dieser Stellung. Nach dem Anfall Babinski mitunter positiv. Sensorium ganz benommen, läßt dauernd unter sich; nimmt keine Nahrung, trinkt nur etwas. Temperatur um 38.

17. März: Anscheinend starker Juckreiz, kratzt sich fortwährend; auch Pruritus vulvae, ziemlich starker eiteriger Fluor mit negativem Gonokokkenbefund.

20. März: Unter Chloralhydrat 3 g pr. d. lassen die Anfälle nach. Dagegen treten jetzt immer häufiger, auch im Chloralschlaf, choreatiforme Bewegungen der Arme und Beine zutage. Röntgenaufnahme von Schädel und Lungen ohne Befund.

24. März: Das Kind ist jetzt fieberfrei. Die epileptiformen Anfälle haben in den letzten Tagen ganz aufgehört. Es besteht aber noch eine gewisse motorische Unruhe.

Die Bewegungen sind auch nicht mehr ausgesprochen choreatiform. Nahrungsaufnahme jetzt besser als die Tage zuvor.

30. März: Neurologische Untersuchung (Dr. Simons). Ausgesprochene Benommenheit, die nur vorübergehend nachließ, zeitweise Echopraxie, kataleptisches Verhalten und Delirien, gelegentlich Grimassieren und choreatische Bewegungen, besonders in den Fingern, dann stets links stärker als rechts ausgesprochen. Bevorzugung der linken Hand beim Jucken, gelegentlich schwächeres Stirnrunzeln rechts und deutliche rechtsseitige Mundfazialisparese, auch Zucken im Korrugator und linken Mundwinkel. Mydriasis bei guter Lichtreaktion beiderseits und sehr stark herabgesetzter oder fehlender Kornealreflex, bei äußerer Betrachtung keine Augenmuskelerkrankungen, normaler Augenhintergrund, Leib etwas eingezogen, hart, so daß Bauchreflexe nicht zu prüfen, meist Hypotonie, zeitweise Hypertonie der Glieder in Beuge- oder Strecktonus, normale Reflexe an Armen und Beinen, kein Kernig, keine Nackensteifigkeit. Puls 100 bei 36° Temperatur.

1. April: Pneumonie im rechten Oberlappen. Morgens während der Visite plötzlich Kollaps und 10 Minuten später Exitus.

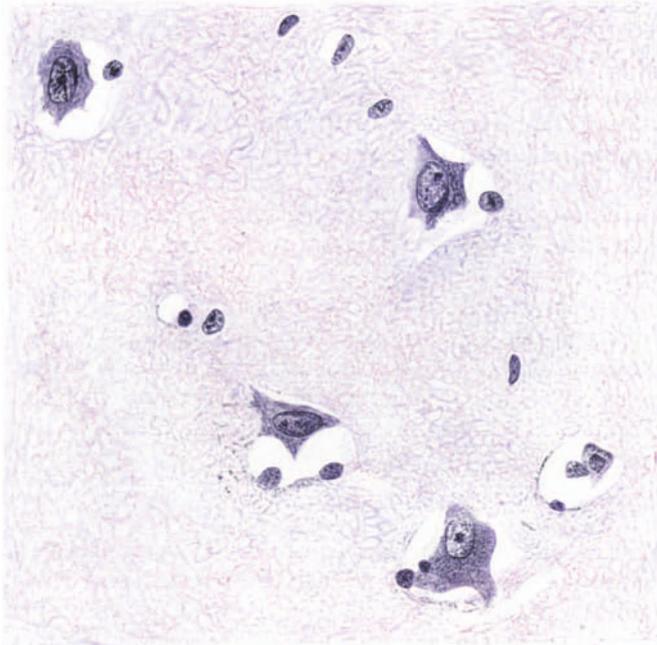
Sektion: 2. April (Dr. Marxer). In der rechten Pleurahöhle 250 ccm sanguinolente trübe Flüssigkeit mit Fibrinbeimengungen. Lungen nicht verwachsen. Im Herzbeutel 2—3 Eßlöffel trübe, flockige Flüssigkeit. Auf dem Perikard fädige Auflagerungen. Myokard auffallend blaß. An der Mitralklappe kleine Auflagerungen, von denen einige rötlich verfärbt sind. Herzgewicht 170 g. Beide Ventrikel dilatiert. Rechter Oberlappen sehr voluminös und derb. Pleura der rechten Lunge in ihrer ganzen Ausdehnung mit dicken Fibrinmassen belegt. Auf der Schnittfläche ist der Oberlappen von leberartiger Konsistenz, graurötlich bis schmutziggrau gefärbt. Schnittfläche teilweise glatt, teilweise gekörnt. Unterlappen auffallend schlaff, Mittellappen etwas weniger schlaff. Beide sind von braunrötlichem Farbenton und größtenteils luftleer. Linke Lunge überall lufthaltig. Bronchial- und Trachealschleimhaut dunkelblaurot, desgleichen auch Pharynx und Anfangsteil des Ösophagus. Epiglottis geschwollen. Larynxschleimhaut mit graugelben Auflagerungen versehen. Aorta ohne Befund. In der Bauchhöhle keine freie Flüssigkeit. Milz von entsprechender Größe, graurötlichem Farbenton und zäher Konsistenz. Magen und Darm ohne Befund. Leber: Kapsel glatt, Ränder stumpf, Zeichnung undeutlich. Nieren auffallend blaß, sonst ohne Befund. Genitalien und Blase ohne Befund.

Die Dura ist fest, am Schädeldach adhärent. Weiche Häute auffallend blutreich. Gefäße, Stammganglien und Rinde makroskopisch ohne Befund. Desgleichen zeigt auch das Rückenmark auf Querschnitten keine Veränderungen.

Histologische Untersuchung (Prof. Dr. Versé). Auf Schnitten aus den Zentralganglien sind besonders die venösen Gefäße prall mit roten Blutkörperchen gefüllt; dazwischen finden sich größere Zellen von mehr lymphoidartigem Charakter und kleinere Leukozytenformen. Vielfach sieht man diese der Gefäßwand angelagert, auch Durchwanderungsfiguren sind mehrfach anzutreffen. Außerhalb der Gefäße liegen häufig reihenförmig Zellen mit stark gefärbtem rundlichen Kern. Im übrigen ist das die größeren Gefäße begleitende piale Maschenwerk stärker mit Flüssigkeit erfüllt und von Zellen in mäßiger Menge durchsetzt. Auch diese sind größtenteils von lymphozytärem Typus; vereinzelt erscheinen noch Plasmazellen und dazwischen auch größere Granulationszellformen. Häufiger trifft man auch Blutaustritte, die bis in die Hirnsubstanz hineinreichen. In dieser selbst ist der Kerngehalt an den verschiedenen Stellen ziemlich wechselnd; teilweise trifft man stärkere Zellhäufungen in der Nachbarschaft der prall gefüllten Gefäße neben Vakuolisierungen des gliösen Stützgerüsts. An den Ganglienzellen bemerkt man oft eine stärkere Anlagerung meist rundkerniger Zellelemente, besonders dann, wenn stärkere degenerative Veränderungen an den Ganglienzellen selbst vorhanden sind. Es kommen in diesen, abgesehen von verschiedenen großen Vakuolenbildungen, weitgehende Alterationen des Kernes vor, der unter Umständen ganz aufgelöst ist. Die Zelle nimmt dann eckige Formen an, schrumpft und zeigt entsprechend den angelagerten kleinen Phagozyten Einbuchtungen. Dabei ist der Grad der Ganglienzellveränderungen unabhängig von der Zahl der angelagerten Neurophagen. Im ganzen sind diese Ganglienzellschädigungen ziemlich verbreitet. Die Kerne der Gliazellen sind teilweise bläschenförmig, groß, andere wieder kleiner und entsprechend chromatinreicher. Eine auffallende Vermehrung ist im allgemeinen nicht festzustellen und die Zellhäufungen, die vorher erwähnt wurden, bestehen im wesentlichen aus offenbar immigrierten Elementen, wenn auch die Abgrenzung gegen

Gliazellen besonders bei den Formen mit langgestreckten, mehr stäbchenartigen Kernen nicht immer leicht möglich ist.

Ähnlich liegen die Verhältnisse bei einer Windung des Parietallappens, wo auch bei schwacher Vergrößerung der verhältnismäßig große Zellreichtum besonders auffällt. Auch hier ist wieder in der Nachbarschaft der Gefäße die Zellansammlung gewöhnlich etwas stärker, aber im allgemeinen ist doch die Verbreitung der verschiedenen Zellarten ziemlich diffus, mit Ausnahme der äußeren subpialen Gliaschicht, wo keine Vermehrung der Zellen eingetreten ist. Dabei machen diese Anhäufungen nicht Halt an der Markgrenze; wir sehen auch im Mark, besonders neben den Gefäßen, Kernreihen bis zu fünf bis sechs nebeneinander liegen und kleine Zellansammlungen. Meist sind die Kerne rundlich und etwas heller, aber auch birnartige und gestrecktere Formen sind dazwischen anzutreffen, welche auf Lokomotion hindeuten. Stellenweise kommen im Marklager nesterartige Wucherungen von Zellen vor, ebenfalls in der Nachbarschaft der stärker gefüllten Gefäße. Der Unter-



Langerhans-Jena feilt.

Abb. 2. Neuronocytophagie.

schied in dem Zellgehalt in dieser Windung und in einer Nachbarwindung ist sehr ausgeprägt, wenn auch die Hyperämie in jener teilweise noch stärker zum Ausdruck kommt.

Schnitte vom Kleinhirn zeigen keine Veränderungen.

Im Rückenmark sind leichte Zellvermehrungen im Bereich der Vorderhörner stellenweise zu beobachten. Im ganzen sind sie aber doch ziemlich unbedeutend. Die Gefäßfüllung ist ebenfalls nicht besonders stark ausgeprägt. Ebensovienig ist eine irgendwie nennenswerte perivaskuläre Infiltration hier festzustellen (siehe Tafel II).

Worauf leitet uns nun das Überwiegen des choreatischen Typus bei Kindern und die Erscheinung der postenzephalitischen „Schlafverschiebung“, wenn sich nach langandauernden Erregungszuständen eine Art physiologischen Schlafes einstellt? Wir sehen einmal, daß wohl infolge der Altersdisposition bei Kindern eine besondere klinische Form der Enzephalitis bevorzugt ist, die choreatische; pathologisch-anatomisch können sich, wie der Fall von Versé und Ueber beweist, die gleichen sog. typischen Veränderungen der „Encephalitis lethargica“

einfinden, Neuronophagie, perivaskuläre Infiltrate, diffuse Infiltrate in der grauen Substanz. Dasselbe zeigen auch Befunde von Dimitz, Mittasch u. a. Histologisch liegt also verschiedenen klinischen Bildern ein übereinstimmender anatomischer Befund zugrunde. Ferner zeigt das Symptom der „Schlafverschiebung“ bei Kindern leichter faßbare klinische Erscheinungen. Hier handelt es sich um einen zeitlich abgrenzbaren Wechsel von Erregungs- und Lähmungszuständen, nicht um ein sich oft von Stunde zu Stunde änderndes Bild von Schlafsucht und Delirien, wie es in der Mehrzahl der Fälle von „Encephalitis lethargica“ bei Erwachsenen berichtet wird.

Nur wenn die Lethargie als „Schlafverschiebung“ auftritt, wenn sie als Ruhestadium nach langdauernden Erregungszuständen einsetzt, kann man sie als eine symptomatische Einheit wie den Schlaf auffassen und es ließe sich hierbei mit einiger Berechtigung eine Kurve der Schlaftiefe aufstellen. Da aber pathologisch-anatomische Veränderungen einwirken, wie stärkste Hyperämie, Ödem, diffuse Infiltrate im zentralen Höhlengrau, Blutungen, Ergriffensein der Meningen (durch anatomisch nachweisbare Beteiligung oder toxische Reizung), so werden die mannigfaltigsten klinischen Bilder entstehen. Unter diesen kann im gesamten Verlauf der Krankheit je nach der Art und Stärke des Reizes, der Lokalisation des Prozesses und der Konstitution des Befallenen ein Einzelsymptom überwiegen, es treten bald mehr die Erregungs-, bald mehr die Lähmungsphasen in den Vordergrund.

So ist auch meistens die pathologische Lethargie nicht eine Erscheinung wie der physiologische Schlaf, sondern nur das Teilbild aus einer Gruppe schnell wechselnder Formen. Hierdurch unterscheidet sich die „Encephalitis lethargica“ von der tropischen Schlafkrankheit, bei der aber anatomisch die Meningen stärker beteiligt sind, worauf die dauernde Somnolenz teilweise mitberuht (Nocht und Meyer).

So wurde auch bald nach dem Erscheinen der Monographie von *Economio* die Aufmerksamkeit auf andere Typen der „Encephalitis epidemica“ gelenkt. Wir hören, daß *Dreyfuß* acht verschiedene Formen der „Encephalitis epidemica“, *Strümpell* sechs, *Gerstmann* vier, *Marinesco* unter den atypischen allein drei unterscheidet, die aber alle nicht als reine Gruppen auftreten, sondern bei denen im gesamten Verlauf nur dieses oder jenes Symptom überwiegt.

Jeanselme hat nun doch versucht, im Verlauf eines Falles auf Grund klinischer Beobachtung und des Liquorbefundes drei Stadien zu unterscheiden, das erste soporöse, das zweite myoklonische, das dritte choreatisch-athetotische. Diese Einteilung ist erstens nur bei langwierigen, besonders bei den chronisch-schubweise verlaufenden Formen, wie sie *Economio* schildert, möglich. Zweitens ergibt sich hier die Schwierigkeit der Beurteilung, ob später auftretende Symptome durch frische entzündliche Veränderungen im Mesenzephalon bedingt werden oder als Restzustände einer überstandenen Enzephalitis zu deuten sind. Zahlreiche Beobachtungen der letzten Zeit haben gezeigt, daß die unvollkommene Wiederherstellung nach einer überstandenen Enzephalitis zu schweren anhaltenden Störungen im Nervensystem führt. Hier handelt es sich nicht um eine chronische, sondern um eine abgelaufene Entzündung. Immerhin führt uns eine Einteilung nach dem zeitlichen Ablauf und nach Stadien hier weiter als

eine rein symptomatische. Deshalb will ich die rapide tödlich verlaufenden, die akuten und die chronischen Fälle der „Encephalitis lethargica“ besprechen.

Die fulminant tödlich verlaufenden Fälle.

Oft sind es nicht die akut oder subakut verlaufenden Erkrankungen mit ihrer doch häufig wochenlangen Dauer bei einer Infektionskrankheit, welche uns über die Vorgänge eine gewisse Klarheit verschaffen. Bei der Poliomyelitis anterior hat Wickmann seine wertvollsten Studien an den Formen gemacht, welche sehr schnell in wenigen Tagen zum Tode führten. Während der Epidemie der „Encephalitis lethargica“ sind nur verhältnismäßig wenige Fälle von fulminant tödlichem Verlauf beschrieben worden.

Erstens sind es Lähmungen lebenswichtiger Zentren, welche früher oder später ganz unerwartet das letale Ende herbeiführten. Plötzliche Atemlähmung fand sich in Fällen von Staehelin, Höstermann, Stertz, Reinhard, Naef, Ueber, Schultz u. a. Andere plötzliche Todesfälle können vielleicht auf eine Vaguslähmung zurückgeführt werden.

Zweitens ist es wohl die Reizung eines Zentrums. Nicht ganz selten ist vor dem Ende eine Hyperpyrese aufgetreten. Hoestermann hat plötzlich heraufschnellende Temperatur auf $41,2^{\circ}$ beobachtet, Wiener auf 42° , Strümpell auf $41,5$, $41,8$ und $42,1^{\circ}$. Gelpke schildert sogar eine Hyperpyrese von $44,2^{\circ}$, die also nur um $0,45^{\circ}$ hinter der höchsten überhaupt beobachteten (Wunderlich) zurückstehen würde.

Drittens wurden schon früher Formen von „Encephalitis acutissima“ angenommen, bei denen es sich nicht um Reizung oder Lähmung eines bestimmten Zentrums handelt, sondern wo sich der entzündliche Prozeß mit solcher Schnelligkeit über das ganze Gehirn verbreitete, daß dadurch die Erkrankung innerhalb kürzester Zeit zum Tode führte. Strümpell, Eisenlohr, Fürbringer, Senator, von Jacksch, Ranschoff haben, wie Oppenheim erwähnt, Gehirnentzündungen beobachtet, wo leichte Symptome unbestimmter Art schon vorher bestanden, sich plötzlich steigerten, innerhalb 24 Stunden ihre volle Entwicklung erhalten; die Erkrankung führte dann schon am zweiten oder dritten Tage zum Tode. Oppenheim und Cassirer wiesen schon in dem grundlegenden Werk über Enzephalitis darauf hin, man könnte in derartigen Fällen nach dem Vorschlage von Jacksch die Bezeichnung „Encephalitis haemorrhagica multiplex acutissima“ anwenden, wenn es von vornherein feststände, daß es sich wirklich immer um multiple Herde handelte. Dieser Einwand gilt auch für die „Encephalitis lethargica“. Strümpell nimmt auch an, daß bei der letzten „Encephalitis epidemica“ Formen von einem derartigen ganz akuten Verlauf auftraten. Der Beweis könnte aber nur durch sehr genaue histologische Untersuchungen erbracht werden, wie sie in den seltensten Fällen solcher Art ausgeführt werden. In drei derartigen Fällen von Staehelin und Tobler, die im übrigen den klinischen Charakter der Landry'schen Paralyse zeigten, fanden sich allerdings auch im Gyrus rectus, im Thalamus, im Pons, im Boden der Rautengrube, in den Oliven und im Kleinhirn lymphozytäre Infiltrate, welche teilweise perivaskulär lagen, teilweise mehr oder weniger diffus verteilt waren.

Viertens gehören hierzu drei Fälle von Staehelin und Tobler, welche, wie erwähnt, das klinische Bild der Landry'schen Paralyse zeigten und sich

pathologisch-anatomisch als Enzephalitis erwiesen. Ein Fall, der unter dem Bilde der Landry'schen Paralyse verlief, ist auch von Nonne beschrieben worden.

In mehrfacher Hinsicht wichtig ist folgender Fall von Staehelin: Es handelte sich um ein 17 Jahre altes Mädchen, das vor wenigen Jahren eine Chorea minor durchgemacht hatte.

Am 1. November 1919 klagte sie über leichte Halsschmerzen, die jedoch bald wieder verschwanden. Tags darauf (einem Sonntag) war sie vollkommen wohl und ging aus. Am Montag hatte sie Tanzstunde, war Dienstag etwas müde, ging aber noch zur Schule. Mittwoch klagte sie morgens über allgemeine Müdigkeit, nach einigen Stunden über Unfähigkeit, die Beine recht zu bewegen. Sie blieb deshalb auf Geheiß ihrer Mutter im Bett. Die Beine wurden bald vollständig gelähmt, es folgten gegen Abend die Arme, so daß sie nicht mehr bewegt werden konnten und aufgehoben selbst auf die Unterlage zurückfielen. Dann wurde die Atmung schlechter und morgens 4 Uhr des folgenden Tages, kaum 16–20 Stunden nach eigentlichem Krankheitsbeginn trat der Tod an Atemlähmung ein.

Wir haben also hier den Fall einer Patientin mit labilem Nervensystem vor uns, welche sich eine primäre katarrhalische Infektion leichteren Grades zuzog. Diese wurde wenig beachtet; die Kranke ging zum Vergnügen, nahm Tanzstunde, und nun folgte als „zweite Krankheit“ die schnell tödlich verlaufende Enzephalitis. Bei der Sektion fanden sich die Veränderungen der „Encephalitis lethargica“, außerdem eine Thymushyperplasie. Wir werden hier an den früher beschriebenen Fall von Nauwerck erinnert und an die Beobachtung von Fürbringer über die „Konvaleszenz ohne Schonung“. Zweifellos spielt gerade bei den rapide tödlich verlaufenden Fällen die Geringschätzung der ersten grippalen Infektion eine große Rolle.

Fünftens kann aber der fulminante Verlauf nur ein scheinbarer sein. Es muß bei jeder Einzelerkrankung genau durch die Anamnese geprüft werden, ob es sich wirklich um eine „Encephalitis acutissima“ handelt, oder ob sie nur deshalb als solche auftritt, weil die **gesamte grippale Erkrankung** in ganz vorgeschrittenem Stadium zur klinischen Beobachtung kam. Sicherlich ist oft ein schwerer Infekt vorangegangen und es fehlte nur die genaue Anamnese. Sehr charakteristisch ist folgender Fall aus der ersten inneren Abteilung des Krankenhauses Westend (Professor Ueber).

Der Vater der 27-jährigen Verstorbenen, ein sehr zuverlässiger städtischer Beamter, gab mir an, daß seine Tochter vom 15. April bis Ende Mai 1920 an einer schweren Nierenentzündung krank lag und vom Juli bis September 1915 im Sanatorium deswegen behandelt wurde, ohne vollständig geheilt zu werden. Im Frühjahr 1919 hatte sie Grippe mit Lungenentzündung und nach der Genesung andauernde Kopfschmerzen. Sie klagte über starken Haarausfall und Magenschmerzen. Im Februar 1920 erkrankte sie abermals an Grippe und heftigen Kopfschmerzen. Am 9. Mai 1920 bekam sie wieder sehr heftige Kopfschmerzen und „Lungenstiche“. Sie versicherte, es würde am nächsten Tage wieder besser sein. Die Mutter fand sie am 10. Mai 1920 bewußtlos in Schweiß gebadet auf. Am 11. Mai 1920 wurde sie in diesem Zustande ins Krankenhaus Westend eingeliefert.

Status: Kräftig gebautes Mädchen. Guter Ernährungszustand. Kräftige Muskulatur. Keine Ödeme und Exantheme. Gesicht gerötet, Lippen zyanotisch. Schleimhäute blaß. Keine Krämpfe. Leichte Steifheit des ganzen Körpers. Mundhöhle: Zunge weißlich belegt. Patientin preßt die Zähne derart fest zusammen, daß eine Untersuchung des Rachens unmöglich ist. Thorax kräftig, gut gewölbt. Atmung: vertieft, von wechselnder Frequenz, meistens beschleunigt, laut, rasselnd, keine Dyspnoe. Pulmones: überall voller Schall, keine Dämpfung, auskultatorisch lautes grobes Rasseln über beiden Lungen. Herzgrenze normal. Töne wegen der lauten Atmung nicht hörbar. Puls klein, weich, frequent.

Abdomen in Thoraxhöhe, leicht gespannt. Leber und Milz gut fühlbar. Extremitäten: leichte Spasmen in sämtlichen Gliedern, besonders im linken Arm und in der linken Hand. Nervensystem: Augenmuskellähmungen nicht feststellbar. Augen reagieren prompt auf L. u. C. Neuritis optici beiderseits. Reflexe beiderseits normal; keine pathologischen Reflexe. Kernig negativ. Urin zeigt Spuren von Eiweiß; im Sediment einige granuliert Zylinder. Lumbalpunktion ergibt erhöhten Druck von 300 mm Wasser. Liquor steril. Nonne-Apel negativ. Keine Zellvermehrung. Blutbild: 85% Poly. 14% Lymph. 1% Mono. Leukozyten 10700. Spektroskopisch kein CO-Hglb. Blutdruck 125—55 R.R. 13. Mai 1920 Befund völlig unverändert. Patientin läßt dauernd unter sich. 14. Mai 1920 Exitus.

Sektion: 15. Mai 1920 (Dr. Ufer, Pathologisches Institut des Krankenhauses Westend, Prof. Versé). Die Organe außer dem Gehirn wiesen nach dem ausführlichen Sektionsprotokoll außer einer hypostatischen Pneumonie keine pathologischen Veränderungen auf. Das Gehirn selbst ist von ziemlich fester Konsistenz. An Frontalschnitten fällt nur die starke Hyperämie der Rinde, der Zentralganglien und des Pons auf. Die bakteriologische Untersuchung ergab auf Kulturen aus der Hirnsubstanz *Streptococcus mucosus* (Untersuchungsamt des Pathologischen Institutes Prof. Oettinger). Nicht nur in den Zentralganglien und der Rinde, sondern auch in der Marksubstanz findet sich eine starke Gefäßfüllung. Das Mark zeigt in leichtem Grade Porosierung und Vakuolisierung nahe der Rinde. In den Zentralganglien starke Gefäßfüllung, vereinzelte Blutungen um die Gefäße und neurophage Herde.

Die akut und subakut verlaufenden Fälle.

Die Prodrome.

Diese letzte Gruppe der nur scheinbar fulminanten Fälle zeigt uns, wie wichtig auch für die Mehrzahl der Erkrankungen, d. h. für die Fälle, welche akut oder subakut verlaufen, die strenge Beurteilung der Anamnese ist.

Nur ganz vereinzelt brach die Krankheit plötzlich im Anschluß an eine nervöse oder toxische Schädigung aus. Dimitz berichtet, daß die Enzephalitis gelegentlich unmittelbar dem Genuß von größeren Mengen Alkohol folgte. Einen ähnlichen Fall schildert Rozankowski. Einmal folgte die choreatische Erkrankung sofort nach einer Salvarsaninjektion (Dimitz). Die Salvarsanenzephalitis ist differentialdiagnostisch nicht unwichtig. Pathologisch-anatomisch ist sie zwar mehr von hämorrhagischer, nicht so ausgesprochen entzündlicher Natur wie die „Encephalitis lethargica“, (Wechselmann und Bielschowski). Klinisch tritt sie häufig in der Weise auf, daß die Patienten aus voller Gesundheit oder nach Vorausgehen von etwas Kopfschmerzen blitzartig erkranken; sie schreien plötzlich auf, schauen mit starrem Blick vor sich hin, machen Zwangsbewegungen, verfallen in heftige Krämpfe und werden sofort bewußtlos. Ein schlafsüchtiger Zustand mit heftigen Krämpfen, herabgesetzten Reflexen, Steifigkeit der Nacken- und anderer Muskeln hält bei verhältnismäßig gutem Puls und normaler oder etwas gesteigerter Temperatur oft tagelang an und führt endlich unter dem Cheyne-Stokeschen Phänomen zum Tode.

Manchmal trat die Enzephalitis plötzlich unter einem peritonitisartigen Bilde, mit schmerzhaften Zuckungen im Leibe, unter Obstipation auf (Moritz, Dreyfuß, Hoestermann, Langendorf, Massary, Forster, Wartenberg, Zweigenthal, L'hermitte). Bei Kindern führte dieses Anfangssymptom gelegentlich zur Fehldiagnose einer Appendizitis, da sie die durch Zuckungen der Bauchmuskulatur entstandenen Schmerzen in das Innere des

Bauches verlegten und die Muskelkontraktionen Défense musculaire vortäuschten (Zweigenthal).

Massary schildert den besonders merkwürdigen Fall eines Weinbauern, der wegen Ileus eingeliefert wurde. Fünf Tage vorher waren Krämpfe und heftige Bauchschmerzen aufgetreten. Seit einem Tag kein Abgang von Stuhl und Winden. Der Patient behauptet, die Empfindung eines Passagehindernisses zu haben. Er machte einen schwerkranken Eindruck, hatte sehr starke Schmerzen, war sehr erregt, das Gesicht war auffallend gerötet. In Zwischenräumen von etwa 10 Minuten traten Krämpfe der Bauchmuskulatur auf, die bretthart waren, zugleich Singultus. Das Abdomen war vorgewölbt. Operation. Keine Besserung. Es entwickelte sich danach ein Krampfzustand der Bauchmuskulatur. Vier Tage nach der Operation setzte eine Lobulärpneumonie ein, die zum Exitus führte. Die Obduktion ergab multiple Blutungen im Gehirn. (Siehe auch später myoklonische Form und Singultus epidemicus.)

Von einem Fall mit heftigsten neuralgischen Schmerzen in der Nierengegend, die zur Freilegung derselben veranlaßte, berichtet Géronne.

Während es im allgemeinen kein charakteristisches Verhalten der Temperatur bei der Enzephalitis gibt, bald Fieber mit einer nicht typischen Kurve besteht, bald subfebrile, sehr selten normale Temperatur vorkommt, worauf schon Oppenheim und Cassirer hinwiesen, zeichnet sich eine weitere Gruppe der ohne Vorboten einsetzenden Gehirnentzündung aus durch plötzlichen Schüttelfrost, hohes Fieber, Erbrechen, gelegentlich auch Herpes. Der Beginn ist also hier der einer fieberhaften Erkrankung. Die Symptome können zunächst ganz unbestimmter Art sein, sie könnten ebensogut eine akut einsetzende Grippe, eine Pneumonie, eine Zerebrospinalmeningitis einleiten (Forster, Moszeik, Simons, Speidel, Staehelin, Economo, Nonne, Moritz, Dreyfuß, Cohn und Lauber, Möves, Wiener, Sinton u. a.).

Zuweilen treten bei den unvermittelt eintretenden Erkrankungen zuerst deliröse Symptome in den Vordergrund. Die Kranken werden redselig, abschweifend, äußern Vergiftungsideen, zeigen choreatische Unruhe (Stertz, Géronne).

Unter den schleichend beginnenden Formen der „Encephalitis lethargica“ kann man mit gewissen Einschränkungen zwei Typen unterscheiden. Die einen fangen mit einer grippalen allgemeinen Erkrankung an, welche der Enzephalitis entweder unmittelbar vorausgehen oder auch einige Wochen zurückliegen kann. Die anderen setzen mit Herderscheinungen ein, zu denen in erster Linie Augenskellähmungen gehören.

Oppenheim betonte schon früher, daß die Leichtenstern-Strümpfellsche Form der Enzephalitis, d. h. die Influenzaenzephalitis, begann, nachdem die grippale Erkrankung bereits abgelaufen war und sich ein relatives oder gar vollkommenes Wohlbefinden von mehrtägiger, seltener von mehrwöchentlicher Dauer eingestellt hatte. Nun gibt es erstens Fälle, bei denen die grippale Erkrankung so geringfügig war, daß sie übersehen wurde. Sie erscheinen klinisch oft nicht als schleichend beginnende Formen. Zweitens liegt bei manchen Enzephalitiden die grippale Ersterkrankung so weit zurück, daß der Zusammenhang sich nicht beweisen läßt. Siemerling z. B. beschreibt einen Fall, bei dem zwischen der Grippe und der Enzephalitis ein Zeitraum von vier Monaten verstrichen war. Drittens kann die grippale Ersterkrankung fortlaufend in die nervöse Haupterkrankung übergehen. Die Angaben der Erkrankten, wie lange

sie bereits an allgemeinen Beschwerden, an Kopfschmerzen, Mattigkeit usw. leiden, sind zwar von zweifelhaftem Wert, geben aber doch ungefähr ein Bild von der Dauer der Prodrome. Ich möchte sie an 110 Fällen zeigen, nur um anzudeuten, wie lange die grippalen Allgemeinsymptome der Enzephalitis vorausgehen und wie häufig der langsam schleichende Beginn im Verhältnis zum plötzlichen ist. Ob die erste Erkrankung eine wahre Influenza ist, kann natürlich nicht entschieden werden. Ich habe 110 Krankengeschichten ganz verschiedener Kliniken ausgewählt, bei welchen man mit einiger Sicherheit entnehmen konnte, wie lange der eigentlichen Enzephalitis Prodrome vorangegangen sind. Die Fehlerquellen sind natürlich so außerordentlich große, daß dieser Statistik nur ein bedingter Wert zukommt. Die Zahl der ausgewählten Krankenblätter konnte nicht größer sein, weil selbst in guten Schilderungen die Anamnese in diesem Punkt oft zu unbestimmt war. Andererseits darf nicht vergessen werden, daß die Angaben des Patienten oder eines Angehörigen, die Krankheit habe ganz plötzlich aus heiterem Himmel eingesetzt, viel mehr auffiel und daher auch häufiger ausdrücklich in den klinischen Veröffentlichungen erwähnt wurde. Wiederum haben viele Autoren großen Wert darauf gelegt, gründlich der grippalen Ersterkrankung nachzugehen, und sie gaben daher den Zeitraum der Prodrome länger an als andere. Ich habe aber solche Fälle nicht berücksichtigt, in denen erwähnt wurde, daß der Patient vor zwei oder drei Monaten einmal eine Grippe durchgemacht habe.

Bei 28 Fällen fand sich ein plötzlicher Beginn vermerkt.

Bei 44 Fällen Prodrome von zwei Tagen bis eine Woche.

Bei 17 Fällen Prodrome von einer Woche bis zwei Wochen.

Bei 21 Fällen Prodrome von zwei Wochen bis drei Wochen und darüber.

Einen Schluß läßt diese Zahlenangabe jedoch zu. Es gibt kaum eine selbständige Infektionskrankheit, deren Prodrome derartig wechselnde sind. Wenn aber die Vorboten der einsetzenden Krankheit bei verschiedenen Individuen bald längere bald kürzere Zeit dauern, dann ist der spezifische Erreger nicht ganz frisch in den Organismus eingedrungen, sondern er wurde schon früher irgendwo im Körper beherbergt und dann mobilisiert, um seine pathogene Wirkung auf ein bestimmtes Organ auszuüben.

Diese Tatsache bestätigt sich deutlich bei der Meningitis tuberculosa. In der Regel beginnt sie schleichend, meist mit uncharakteristischen Symptomen, Appetitlosigkeit, einer gewissen Mattigkeit und Beschäftigungsunlust. Zuweilen erscheint ihr Anfang aber auch plötzlicher, die Prodrome sind verkürzt. Heubner führt aus: „Ob die Meningitis tuberculosa scharf und mitten in scheinbar guter Gesundheit oder nach kürzeren oder längeren Prodromen einsetzt, das wird im einzelnen Falle davon abhängen, ob die Tuberkulose, die vorangeht, in Gestalt eines latenten Herdes vorhanden ist oder vorher schon progredient war.“

Die verschiedene Zeitdauer der Prodrome bei der „Encephalitis lethargica“ legt uns also den Gedanken ebenfalls nahe, daß es eine Erscheinungsform sein muß, welche von einer Grundkrankheit in ihrer Entstehung und Entwicklung abhängig ist. Die Überlegung wird dadurch schwierig, daß wir hier überhaupt nicht den Begriff der Inkubation anwenden können. Es gibt eine Reihe von akuten Infektionskrankheiten, deren spezifischen Erreger wir auch nicht

kennen, bei denen sich die Inkubationszeit trotzdem nachweisen läßt. Das beste Beispiel bilden die Masern. Hier handelt es sich aber um eine so ausgesprochen kontagiöse Infektionskrankheit, daß man stets Gelegenheit zur Beobachtung der Intervalle zwischen den einzelnen Krankheitsfällen während einer Epidemie hat. Wenn man die Anamnesen von 110 Fällen der Meningitis tuberculosa beliebig aus einer großen Anzahl von Krankengeschichten herausgreifen würde, so wäre es denkbar, daß die Zahl der plötzlichen Erkrankungsfälle, bei denen die Prodrome nur ein bis zwei Tage dauerten, ebenso groß wäre wie die Zahl derer, bei welchen die Krankheit schleichend einsetzt. Wir haben auch hier mit der Fehlerquelle zu rechnen, daß es Angehörige gibt, welche allmähliche Veränderungen im psychischen Verhalten und im körperlichen Zustand aus Mangel an Sorgfalt und Beobachtungsgabe nicht erkennen, und solche, welche die Vorboten der schweren Erkrankung frühzeitig wahrnehmen und ärztlichen Rat einholen. Ibrahim bemerkt, daß bei der Meningitis tuberculosa der Kinder die sorgsam beobachtende Mutter mit aller Bestimmtheit vorher empfindet, daß das Kind nicht gesund ist.

Bei der Meningitis tuberculosa kennen wir nicht die Inkubationszeit, die Zeit der Prodrome ist schwankend, wenn auch meistens lange während. Bei der „Encephalitis lethargica“ ist der Erreger der grippalen Grundkrankheit und der primäre Sitz unbekannt, die Inkubationszeit nicht nachweisbar, die Periode der Prodrome offenbar inkonstant. Diese Inkonstanz des Zeitraumes der Prodrome beweist aber, daß die „Encephalitis lethargica“, wie überhaupt jede infektiöse Enzephalitis, nicht unter eigenen Bedingungen der Kontagion auftritt, sondern in Abhängigkeit von einem schon vorher im Organismus bestehenden Ausgangleiden.

Der Beginn der Krankheit ist ferner sicher in der Regel nicht ein plötzlicher, sondern ein schleichender. Mr. Dr. Wechsler teilte mir brieflich mit, daß er am Sinai Hospital in New York, an der Vanderbilt Klinik und in der Privatpraxis ungefähr 140 Fälle von Enzephalitis beobachtet habe, und daß bei ca. 30% eine wirkliche Grippe einige Wochen oder Monate vorangegangen sei. Diese Feststellung an einem ziemlich reichen Krankenmaterial beweist auch nur, daß in einem verhältnismäßig geringen Teil der Fälle die „erste Krankheit“ wirklich so klare Symptome der Grippe zeigte, daß sie anamnestisch vermerkt werden konnten. Sie beweist aber nicht, daß in 70% keine Grippe vorangegangen ist. Außerdem muß man bedenken, daß seit Juli 1918, wo die Influenzapandemie ihren ersten Höhepunkt erreichte, ein großer Teil der Bevölkerung eine Grippe durchgemacht hatte, die in der Vorgeschichte einer enzephalitischen Erkrankung angeführt wurde, vielleicht aber gar nicht mehr mit ihr in ursächlicher Verbindung stand. Darauf hat auch Nonne hingewiesen. Aus dem „Nebeneinander“ der beiden Leiden läßt sich nicht immer ohne weiteres eine kausale Beziehung ableiten, besonders wenn eine schwerere Grippe schon Monate zurückliegt.

Wie schwankend und einschleichend die Prodrome bei einer akut verlaufenden Enzephalitis sein können, zeigt folgender Fall aus der I. Inneren Klinik der Akademie für soziale und praktische Medizin zu Charlottenburg (Professor Ueber):

Die Angehörigen des 33jährigen Patienten gaben mir an, daß R. H. aus gesunder Familie stammt, stets gesund gewesen war. Eine grippale Erkrankung habe er in der letzten Zeit nicht durchgemacht, auch sei eine solche in der Familie nicht vorgekommen.

Am 6. Januar 1921 sei er schon sehr matt von der Arbeit nach Hause zurückgekehrt. Seiner Frau fiel das elende Aussehen bereits an diesem Tage auf.

Am 7. Januar 1921 ging es ihm besser.

Am 8. Januar 1921 klagte er über allgemeine Mattigkeit.

Am 9. Januar 1921 bekam er starke Kopfschmerzen.

Am 10. Januar 1921 sah er doppelt. Ihm war häufig ganz schwarz vor den Augen. Er hatte Stuhlverstopfung und Urinverhaltung.

Am 11. Januar 1921 nachmittags war er psychisch klar. Die Frau hatte den Eindruck, daß es ihm besser ging, weil er die Zeitung las.

In der Nacht vom 11. Januar zum 12. Januar 1921 schlief er gut.

Am 12. Januar 1921 hatte er nach der Schilderung der Angehörigen ein ausgesprochenes Beschäftigungsdelir. Er lag im Bett, suchte unetset nach seinem Leder für die Kiepe, um Kohlen zu tragen. Er phantasierte immerfort von der Arbeit. „Macht rasch, wir müssen um 5 Uhr fertig werden. Die Sachen in der Stube werden schön ruiniert, wenn ihr die Kohlen hereinbringt.“

In der Nacht vom 12. Januar bis 13. Januar schlief er nur zwei Stunden. Die übrige Zeit phantasierte er, ging aus dem Bett heraus.

Am 13. Januar schlief er teilweise mit halbgeöffneten, teilweise mit ganz geschlossenen Augen. Nachmittags Einlieferung ins Krankenhaus.

Status. Großer kräftiger Mann mit gutem Knochenbau, schön entwickelter Muskulatur und geringem Fettpolster. Innere Organe ohne krankhaften Befund.

Patient liegt mit fast geschlossenen Augen und etwas nach hinten gelegtem Kopf in ausgestreckter Stellung im Bett und macht vollkommen den Eindruck eines Schlafenden. Er beantwortet mit geschlossenen Augen klar die Frage nach seinem Namen und schläft dann weiter. Auf die Frage, warum er die Augen nicht öffne, entgegnet er: „Ich kann es nicht.“

Allen Anforderungen kommt er nach. Er runzelt die Stirne auf Befehl, pfeift ein Lied. Auf die Frage, wo er sei, sagt er zuerst: „im Restaurant“. Endlich öffnet er die Augen. Gibt auch weiter kurze, aber ziemlich klare Antworten. Schläft dann aber weiter.

Der mit etwas Widerstand erhobene Arm zeigt „Dauerstellung für eine Zeitlang“.

Es besteht geringe Nackensteifigkeit. Schlafptosis ist vorhanden. Bewegungen der Augen sonst offenbar nach allen Richtungen frei. Gesicht etwas starr und maskenartig, aber nirgends Lähmungen im Fazialisgebiet. Zunge wird gerade und ziemlich weit herausgestreckt.

Wegen der Hypertonie der Oberschenkelmuskulatur Kniereflexe schwer auslösbar, aber vorhanden.

Babinski, Oppenheim negativ. Bauchdeckenreflexe obere und untere beiderseits lebhaft.

Temperatur: 6 Uhr nachmittags 38°, 10 Uhr nachmittags 38,4°.

Puls: Kräftig, regelmäßig.

14. Januar 1921. Patient ist vollständig bewußtlos. Atmung gleichmäßig. Im Laufe des Tages wiederholt Cheyne-Stokesscher Typus. Ausgesprochener azethämischer Geruch.

15. Januar Exitus.

Bei der Obduktion (Dr. Rau) fanden sich verhältnismäßig geringe enzephalitische Veränderungen in den Stammganglien, außerdem ausgebreitete bronchopneumonische Herde. Blutharnstoff: 2,35 pro 0,00.

Der schleichende Beginn der „Encephalitis lethargica“ mit nervösen Herdsymptomen wurde besonders von Augenärzten erwähnt. Cords betont vor allem, daß die Kranken häufig zuerst einen Augenarzt aufsuchten, und daß dieser auf Grund der eigenartigen Kombinationen der Symptome die Diagnose zu stellen vermochte. Wie oft die Herdsymptome wirklich den Beginn der Krankheit anzeigten, läßt sich aus den Berichten in der Literatur nicht

entnehmen. Meistens traten offenbar gleichzeitig Krankheitserscheinungen allgemeiner Art auf. Auch Nonne schildert die Erkrankung eines 33jährigen Patienten, welcher zuerst Doppeltsehen bemerkte, nachdem er schon zwei Wochen vorher Schmerzen und quälendes Sausen im linken Ohr gehabt hatte.

Zuweilen traten anfangs nur Schmerzen in peripheren Gebieten auf, im Plexus brachialis, in einem Interkostalraum, im Kniegelenk usw. (Bychowski).

Der Versuch einer Einteilung nach Symptomenkomplexen und Lokalisationen.

Der amyostatische Symptomenkomplex.

So verschiedenartig wie die Prodrome der „Encephalitis lethargica“ sind auch die Symptome der vollentwickelten Krankheit. Schon Oppenheim leitete 1907 das Kapitel über die Diagnose der Enzephalitis in seiner grundlegenden Monographie mit folgenden Worten ein: „Wir können an die Spitze dieses Abschnittes den Satz stellen, daß die Diagnose „Encephalitis acuta“ nur selten mit Sicherheit gestellt werden kann, daß wir nach dem gegenwärtigen Stand unseres Wissens diesem Leiden gegenüber uns meistens mit einer Wahrscheinlichkeitsdiagnose begnügen müssen. So wenig das befriedigen kann, die Tatsachen zwingen uns zu dieser Reserve.“

Die pathologisch-anatomischen Befunde werden zeigen, daß die verschiedensten Gebiete der Gehirnssubstanz, vor allem der grauen, von den infektiös-toxischen Schädigungen betroffen werden. Eine Erklärung für die Mannigfaltigkeit der klinischen Erscheinungsformen, für die Fülle der Differentialdiagnosen und ein Beweis für den Satz von Oppenheim und Cassirer, der sich jetzt wieder bestätigt hat, könnte zwanglos durch das Gesetz der spezifischen Sinnesenergien von Johannes Müller gegeben werden in der Form, wie es Hueppe auf die Infektionskrankheiten angewendet hat. Der gleiche Infektionserreger kann in verschiedenen Zentren des Gehirns ungleichartige Symptome hervorrufen. Schädigungen ungleichwertiger Natur, d. h. verschiedene Erreger und Toxine, können andererseits, wenn sie auf dasselbe Gehirngebiet einwirken, übereinstimmende Symptome erzeugen. Von diesem Standpunkt haben Bonhoeffer und Wechsler versucht, die Formen der „Encephalitis lethargica“ einzuteilen nach Lokalisationen und Symptomenkomplexen. Bonhoeffer unterscheidet nach übergeordneten Gesichtspunkten bulbäre, pontine, pedunkuläre und striäre Formen. Wechsler hat versucht, das lokalisatorische Prinzip bei der „Encephalitis lethargica“ durchzuführen und ebenfalls die klinischen Sonderformen nach Symptomenkomplexen zusammenzufassen. Bemerkenswert ist auch, daß er unter den Störungen im Fazialisgebiet in recht übersichtlicher Weise folgende Typen unterscheidet:

1. Das Fehlen jeder Koordination der Gesichtsmuskeln.
2. Die wirkliche Fazialismuskellähmung.
3. Das Fehlen jeden Ausdruckes bei Vorhandensein der Bewegungsmöglichkeit und der Zusammenwirkung.

„The patient can move all the muscles and even associated motor activity is present, but there is no emotional life behind it, no intellectual background. It is, if you will, a face without a soul.“ Klinische Einzelbeobachtungen zeigen

oft, wie schwierig es gerade ist, eine wirkliche Fazialisparese von einer Bewegungsarmut zu unterscheiden. Der aufmerksame Beobachter kann oft auch den Eindruck gewinnen, daß eine Herabsetzung der willkürlichen Innervation im Fazialisgebiet vorliegt, wenn nur eine Starrheit in der Mimik besteht. Die Beurteilung eines solchen unklaren Einzelsymptomes wird erleichtert, wenn sich ähnliche Ausfallserscheinungen auch der übrigen Körpermuskulatur finden, wenn also z. B. nicht allein eine Starrheit der Mimik vorhanden ist, sondern eine Bewegungsarmut in den Extremitäten ohne die geringsten Zeichen von Lähmungen. Dadurch werden wir aber veranlaßt, auch die scheinbare Fazialischwäche als ein Teilbild der Bewegungsarmut des ganzen Körpers anzusehen.

Überall dort, wo wir für einen klinischen Symptomenkomplex eine anatomische Grundlage finden, haben wir die Pflicht, das lokalisatorische Einteilungsprinzip in den Vordergrund zu stellen und so weitgehend wie möglich einer Krankheit nach dieser Richtung eine Sonderstellung einzuräumen. Diese Möglichkeit besteht zuweilen nach den neueren Forschungsergebnissen für die Klassifizierung der Nierenleiden in Nephrosen und Nephritiden. Bei der „Encephalitis lethargica“ haben wir gesehen, daß das Symptom, nach dem die Krankheit ihren Namen trägt, der Schlaf, sich nicht lokalisieren läßt. Für den Symptomenkomplex der Bewegungsarmut scheint er indessen eher möglich zu sein. Darauf hat Nonne in einer ausführlichen Besprechung hingewiesen. In mehreren Fällen von Nonne, Siemerling, Runge, Reinhard, Speidel, Naef, Cohn und Lauber, Ueber, Hall u. a. fanden sich übereinstimmende Bilder, welche Nonne in folgender Weise schildert: „Der Tonus der Muskulatur war erhöht, und zwar sowohl der Agonisten wie der Antagonisten, die Kontraktionen waren keine festen, keine dauernd bestehenden, sie waren ausgleichbar durch passive und durch aktive Bewegungen. Eigentliche Lähmungen bestanden nicht, sondern es fehlte nur der Bewegungsantrieb. Es bestand ausgesprochene Bewegungsarmut (Strümpell). Die Glieder blieben in der ihnen gegebenen Stellung so lange wie es die Schwere zuließ; Flexibilitas cerea war es nicht, weil erst Kontraktionen überwunden werden mußten; es waren „Dauerstellungen für eine Zeit lang“ (Strümpell). Dabei waren die Sehnenreflexe normal, keineswegs spastisch. Diese Bewegungsarmut sowohl wie auch in Einzelfällen die Fixationsrigidität war die Ursache der Starre, des Maskenartigen der Mimik. Der Tremor stellte sich dar als Folge des Nachlassens der gleichmäßigen Innervation der Agonisten und Antagonisten für die Erhaltung des statischen Gleichgewichtes der Gelenke, die Hypertonie war die Folge eines übermäßigen, aber auf alle Muskeln gleichmäßig einwirkenden Reizzustandes der Muskeln auf der Basis einer Störung der Statik des neuromuskulären Apparates bzw. einer Störung der Myostatik. Strümpell faßte diese Erscheinungen unter dem Namen des amyostatischen Symptomenkomplexes zusammen und zeigte die innere Verwandtschaft dieser Symptome mit dem Wackeltremor, der Athetose, bestimmter Formen von Chorea und der Paralysis agitans mit und ohne Agitation.“ Der amyostatische Symptomenkomplex ohne Pyramidensymptome ist, wie Nonne ausführt, klassisch in voller Reinheit ausgeprägt in den Fällen von Pseudosklerose (Westphal und Strümpell) und in den Fällen von Wilsonscher Krankheit. Eine Reihe ganz ähnlicher klinischer Fälle von Charcot, Gowers, Nothnagel, Oppenheim, Bechterew, Bostroem,

Westphal, Deutsch zeigten bei der Obduktion solcher Erkrankungen Veränderungen in den Linsenkernen und im Musculus caudatus. Auch Stern hat über gleichwertige Beobachtungen am Sektionstisch berichtet. Der amyostatische Symptomenkomplex hat nach meiner Überzeugung eine so große allgemein-klinische Bedeutung, daß er viel mehr in die Nomenklatur übergehen sollte als es bisher geschehen ist. Sein Krankheitsbild bietet einen Übergang von den echten organischen Lähmungen zu den psychisch gedeuteten Bewegungshemmungen bei der Katatonie. Es scheint, daß die neuesten Forschungsergebnisse von Eduard Rehn-Freiburg zu ganz wesentlichen Fragestellungen führen. Rehn fand durch elektrophysiologische Versuche in größerem Umfange bei den verschiedenartigsten Nervenerkrankungen, daß auch in einem Falle von Paralysis agitans der krankhaft gesteigerte Muskeltonus tetanischen Dauerinnervationen entspricht.

Wir beobachteten ihn bei einem Fall von CO-Vergiftung, wo gerade die Hauptveränderungen im Linsenkern zu finden sind.

Trotzdem der amyostatische Symptomenkomplex eine Sonderstellung einzunehmen scheint, weil den klinischen Bildern in einer Reihe von Fällen ziemlich scharf umschriebene histologische Veränderungen entsprechen, können wir doch leider das lokalisatorische Prinzip bei der Vieldeutigkeit der Symptome nicht in den Vordergrund stellen.

Wir können mit einiger Berechtigung den modernen Streit über die Lokalisation der entzündlichen Gehirnveränderungen mit den sich oft widersprechenden Erörterungen über die Klinik und Pathologie der Nierenleiden vergleichen. Die Einteilung nach pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten in tubuläre und vaskuläre Formen läßt sich in den meisten Fällen nicht auf die Klinik der Nephritiden und Nephrosen übertragen, da wir allzu oft Mischformen vorfinden, wie die Glomerulonephritis mit nephrotischem Einschlag. Auf diese Schwierigkeit haben Ueber und Rosenberg neuerdings wieder besonders hingewiesen. Stern macht nun den Versuch, in Anlehnung an diese Unterscheidung in der Nomenklatur der Nierenerkrankungen unter den Gehirnentzündungen gleichfalls Enzephalitiden und Enzephalosen zu trennen. Für die Gehirnentzündungen trägt diese Differenzierung noch viel mehr den Charakter einer ausschließlich pathologisch-anatomischen Einteilung, da sich im strengsten Sinne nie eine Einheit finden lassen wird zwischen der Art und Lokalisation der Entzündung und dem klinischen Bild. Wir müssen diese Schwierigkeit in Betracht ziehen erstens dort, wo wir einen Symptomenkomplex auf die Erkrankung eines umschriebenen Zentrums, etwa des Thalamus oder des Nucleus caudatus beziehen wollen, zweitens dort, wo wir ganz allgemein die Schädigung eines Organteiles, der grauen oder weißen Substanz oder des vaskulären Apparates annehmen. Die mikroskopische Untersuchung zeigt stets allgemein, daß bei der Enzephalitis vaskuläre und parenchymatöse Vorgänge nebeneinander verlaufen. Es ist in vergleichender Hinsicht nicht ohne Bedeutung, daß wir in den letzten Jahren zwei angeblich neue Krankheiten kennen gelernt haben: „die Encephalitis lethargica“ und die „Feldnephritis“. Bei beiden liegt eine epidemisch auftretende Erkrankung von unklarer Ätiologie vor. „Ob es sich bei der Feldnephritis um eine Infektion oder Intoxikation, um epidemische oder endemische, um primäre oder rezidivierende Erkrankungen handelt, welche disponierende Rolle Durchnässungen, Ernährungsstörungen,

körperliche Strapazen, spielen, ist noch unbekannt und wird noch lebhaft erörtert“ (Aschoff, Grober und Kaden). Jedenfalls spielen auch hier komplexe Schädigungen eine Rolle. Wir wissen aber jetzt, daß die Feldnephritis zwar ätiologisch nicht vollständig geklärt ist, klinisch aber keine Sonderstellung einnimmt. Sie gehört nach ihrem histologischen Charakter in die Gruppe der akuten Glomerulonephritiden und ist durch ihr ebenso schnelles Entstehen wie Vergehen gekennzeichnet (Aschoff). Bei diesen schnell verlaufenden und heilenden Feldnephritiden ist es also möglich gewesen, nach lokalisatorischen Gesichtspunkten vorzugehen. Sobald aber eine Nephritis länger andauert, können wir häufig die Vielheit der Symptome nicht mehr auf die Schädigung eines Teilapparates in den Geweben, des tubulären oder vaskulären, zurückführen. Je chronischer eine Nephropathie wird, desto schwieriger muß es klinisch erscheinen, tubuläre und vaskuläre Formen zu unterscheiden, weil beide Systeme voneinander abhängig sind.

Bei der „Encephalitis lethargica“ mit ihren meist lange währenden Prodromen ist daher das lokalisatorische Einteilungsprinzip noch viel weniger durchführbar.

Ferner haben gerade Pathologen darauf hingewiesen, daß die entzündlichen Vorgänge bei der „Encephalitis lethargica“ so verstreut und unregelmäßig sind, daß man kaum jemals ein klinisches Symptom auf die vorwiegende oder ausschließliche Beteiligung einer Hirnregion beziehen kann, und daß sich die anatomischen Veränderungen häufig nicht mit dem klinischen Bilde decken (Röbke, Sigmund). Man müßte in jedem Falle alle Kerne in Serienschnitte zerlegen, um Schlüsse ziehen zu dürfen.

Außerdem kann durch den histologischen Aufbau der Gehirnsubstanz und die Konsistenz des Gewebes nie entschieden werden, in welchem Umfange benachbarte Gebiete direkt anatomisch verändert sind oder nur durch Zirkulationsstörungen mitbetroffen werden. Wir erläuterten es schon früher an dem klinischen Bild der Gliome.

Aber noch aus einem anderen bedeutenderen Grunde ist für unsere klinische Betrachtungsweise die Methode der Lokalisation unmöglich: Es fehlt die Brücke zum Psychischen, und die Funktion der Gehirnzentren ist für uns nicht faßbar. Darauf hat Krehl besonders klar mit folgenden Worten hingewiesen: „Unzweifelhaft steht im Zentralnervensystem die Schädigung bestimmter Orte im Zusammenhang mit dem Auftreten einzelner uns bekannter Störungen seelischer und zugleich körperlicher Art, beides: nach der Seite des rezeptorischen wie des motorischen. Je stärker das Psychische in den Vordergrund tritt, eine desto geringere Rolle wird bei der außerordentlichen Kompliziertheit aller seelischen Vorgänge die Örtlichkeit des körperlichen Korrelates spielen gegenüber weit verbreiteten, gewissermaßen allgemeinen Störungen des Gehirnes. Denn jedes Psychische ist etwas so Verwickeltes und Zusammengesetztes, daß mit Sicherheit zahlreiche Orte als beteiligt an seinem Ablauf angenommen werden müssen. Die Erfahrungen über die Aphasien zeigen ja auch nur, daß in bestimmten Fällen zur Abwicklung auch eines seelischen Vorganges bestimmte Fasern und Zellen notwendig sind. Nur ein Kind wird von Sprachzentren in dem Sinne sprechen, daß in ihnen das Sprechvermögen oder auch nur bestimmte Seiten von ihm entstehen. Vielmehr läuft an diesen

Stellen ein Teil eines Vorganges ab, ohne den er als Ganzes nicht zustande kommen kann. Das ist die Bedeutung aller Lokalisation, aller Zentren.“

Zur Symptomatologie.

So ist das lokalisatorische Einteilungsprinzip, das uns allein die Möglichkeit geben könnte, die Vielheit der Symptome nach übergeordneten Gesichtspunkten zusammenzufassen und zu prüfen, ob bestimmte klinische Erscheinungsformen bei der „Encephalitis epidemica“ gegenüber anderen Enzephalitiden überwiegen, bis heute undurchführbar. Wir müssen uns mit rein symptomatischen Betrachtungen begnügen.

Die ausführlichste symptomatische Einteilung ist von Dreyfuß gegeben worden. Er unterscheidet acht klinische Formen:

1. Encephalitis lethargica,
2. „ choreatica,
3. „ athetotica,
4. „ agitata,
5. „ convulsiva,
6. „ meningitica,
7. „ cum rigore,
8. „ hemiplegica.

Strümpell trennt:

1. die lethargische Form,
2. die amyostatische Form,
3. die choreatische Form,
4. die athetoide Form,
5. die Encephalitis acutissima,
6. die myelitische oder polyneuritische Form.

Speidel differenziert:

1. die gewöhnliche unkomplizierte Form,
2. die Enzephalitis mit Schlafsucht,
3. die Enzephalitis mit Starre,
4. die Enzephalitis mit psychischen Störungen.

Gerstmann hebt hervor:

1. die choreatische Form,
2. die lethargische Form,
3. die myoklonische Form,
4. die psychotische Form.

Marinesco gibt unter den atypischen Formen an:

1. die ambulatorische,
2. die myoklonische,
3. die meningitische.

Sainton kennzeichnet:

1. Type aigue mortel,
2. Type subaigu curable,
3. Formes frustes.

Netter und Sainton weisen auf drei Kardinalsymptome hin:
Fieber, Augenmuskellähmungen und Schlafsucht.

Economio hat selbst darauf aufmerksam gemacht, daß man solche Einteilungen nach Willkür ins Unendliche weiterführen könnte, daß sie aber nichts gegen die Sonderstellung der „Encephalitis lethargica“ beweisen. So sagt er in einer Erwiderung an Speidel: „Die psychotischen Erscheinungen der Grippe, die wir an unserer Klinik häufig beobachten konnten, sind entweder toxisch hervorgerufene (Fieber) Delirien während der Erkrankung oder an die Grippe sich in der Rekonvaleszenz anschließende asthenische Verwirrungszustände, Amentia, wahrscheinlich wohl auch toxischen Ursprunges, oder schließlich Psychosen, die aus ihrer Latenz durch die Grippe erweckt wurden (Manien, Melancholie, Dementia praecox usw.). Alle diese Erscheinungen bei Grippe sind den Psychiatern genau bekannt. Sie haben mit einer Entzündung der Hirnsubstanz nichts zu tun. Dagegen kommen deliröse Zustände bei der „Encephalitis lethargica“ auch vor, und in diesen Fällen sehen wir ausgedehnte parenchymatöse Entzündungsherde des Rindengraus. Einige Gefrierschnitte und ein Blick ins Mikroskop werden uns vor einer solchen Vermengung nicht zueinander gehöriger Dinge bewahren! „Es gibt eben Delirien der einen und Delirien der anderen Art.“ Ob Economio mit dieser Auseinandersetzung recht behält, kann im letzten Grunde nur die histologische Untersuchung zeigen. Nehmen wir aber selbst an, daß der „Encephalitis lethargica“ pathologisch-anatomisch eine Sonderstellung einnimmt gegenüber der Grippeenzephalitis, so geht doch auch aus den Zeilen von Economio hervor, daß verschiedenartige pathologische Veränderungen die gleichen klinischen Symptome erzeugen können. Wir können klinisch nicht die Delirien der Grippeenzephalitis von den Delirien der „Encephalitis epidemica“ trennen.

Es erscheint überflüssig, für jede der genannten Formen ein besonderes Beispiel zu nennen. Nur einige Hauptsymptome sollen noch hervorgehoben werden. Teilweise ist es schon geschehen, teilweise findet es sich in dem angeführten Literaturverzeichnis. Vor allem ist es aber wichtig, worauf schon früher hingewiesen wurde, daß nie reine Typen vorkommen. Einerseits kann ein einzelnes Krankheitsbild schon an einem Tage den Wechsel von delirösen und lethargischen Zuständen zeigen, andererseits kann im Verlaufe der ganzen akuten Enzephalitis ein klinisches Bild das andere ablösen. Wir können daher die Fülle der Symptome bei den akuten und subakuten Fällen meistens nur nach übergeordneten Gesichtspunkten in folgender Weise einteilen:

1. In die Fälle, bei denen die **Hemmungen** in den motorischen, sensiblen und psychischen Funktionen überwiegen.
2. In die Gruppe, wo motorische, sensible und psychische **Reizungszustände** vorherrschen.

In die erste Gruppe gehört die Lethargie, der amyostatische Symptomenkomplex, alle echten Lähmungserscheinungen.

In die zweite die Chorea, die Hyperkinese, die Myoklonie.

Kardinalsymptome, die Netter aufgestellt hat, welche für die Mehrzahl der Fälle gelten können, sind bei der Enzephalitis nicht immer ausgesprochen. Fieber besteht fast immer, jedoch ist die Kurve ganz uncharakteristisch. Die Schwere des Falles hängt nicht von der Höhe der Temperatur ab. Besonders eingehend hat Dreyfuß die Temperaturverhältnisse an 49 Fällen studiert. Er fand, daß der Puls oft höher war als es der Temperatur entsprach. Nicht selten waren

subfebrile Werte. Auch fanden sich an seinem Material unvermittelt rasch abklingende Anstiege um $1-1\frac{1}{2}^{\circ}$, welche nach $1-1\frac{1}{2}$ Stunden wieder zu verschwinden pflegten. In Fall 3, 5, 12, 13 der Monographie von *Economo* traten sehr heftige Delirien, teilweise vom Charakter des Beschäftigungsdeliers ohne Temperatursteigerung auf.

Ob Lethargie und Augenmuskellähmung wirklich einen Symptomenkomplex darstellen, ist nicht ohne weiteres klar. Häufig wird bei den lethargischen Formen Ptosis, leichte Ptosis, Herabsinken des oberen Augenlides erwähnt. Ob es sich dabei immer um eine echte Okulomotoriuslähmung handelte, muß angezweifelt werden. Der früher von F. Müller beschriebene Fall zeigt auch, daß wochenlange Lethargie ohne Augenmuskellähmungen vorkommen kann. Ähnlich verlief der 13. Fall der Monographie von *Economo*. Es können sich andererseits Lähmungen des Fazialis oder Abduzens mit Lethargie kombinieren. In einem Fall von *Nonne* fand sich bei ausgesprochener Schlafsucht keine Okulomotorius-, dagegen eine doppelseitige Fazialislähmung. Auch bei den vorwiegend delirösen Formen können sich Okulomotoriuslähmungen einstellen (*Toby Cohn*, *Hoestermann*, *Economo*). Am häufigsten unter allen motorischen Nerven ist zweifellos der Okulomotorius gelähmt. Neuritis optici wurde gelegentlich auch klinisch und pathologisch beobachtet (*Economo*, *Cords*, *Löhlein-Bonn*, *Oberndörfer*, *Umber*). Im Verlaufe eines Falles trat wiederholt Stauungspapille auf (*Urbantschitsch*).

Die myoklonische Form und der Singultus epidemicus.

Tiling erwähnt, daß schon *Warfvinge* während der Grippeepidemie 1889/90 in Schweden zwei Fälle von Zwerchfellkrämpfen mitgeteilt habe.

Recky beschrieb während der jetzigen Epidemie in Amerika wohl als erster einseitige rhythmische Muskelzuckungen in der Gegend der achten und neunten Rippe.

Die myoklonische Form, die Zuckungen besonders in der Bauchmuskulatur und der Singultus epidemicus sind vor allem in Frankreich beobachtet und geschildert worden (*Logre*, *Henry*, *Achard*, *Rouillard*, *Sicard*, *Paraf*, *L'hermitte*). *Sicard* und *Paraf* erwähnen Fälle von Singultus, die plötzlich aus voller Gesundheit einsetzten. *Logre* und *Henry* bezeichnen diesen Zustand als „un état grippal benin a forme phrénique“. Es wurde besonders von *Netter* darauf hingewiesen, daß der Singultus zu einer Zeit epidemisch auftrat, wo sich auch die Fälle von Enzephalitis häuften. *L'hermitte* betont, daß der eigentliche Singultus auf einer gleichzeitigen Kontraktion des Zwerchfelles und der Glottisschließer beruhe, daß sich die Zuckungen aber auch auf Muskelgruppen erstrecken können, die gar nicht an der Atmung beteiligt sind. So kann das Bild ein ganz verschiedenartiges sein. Bald sind die Zuckungen einseitig, bald treten sie doppelseitig auf. Ob die Kontraktionen auf die äußeren Bauchmuskeln beschränkt sind oder das Zwerchfell auch daran beteiligt ist, läßt sich vor dem Röntgenshirm vortrefflich feststellen (*Achard*). Die Dauer beträgt gewöhnlich drei bis vier Tage (*L'hermitte*). Die Kranken sind noch lange erschöpft. Im allgemeinen wurde der Singultus als „Forme larvée“ der „Encephalitis epidemica“ prognostisch für günstiger angesehen, doch empfehlen *Dufour*, *Sicard*, *Paraf* und *Netter* große Vorsicht in der Beurteilung des einzelnen Krankheitsfalles. Nicht immer ist der Singultus, dieses

wichtigste und eigenartige Bild des myoklonischen Typus, als eine Form fruste der „Encephalitis epidemica“ aufzufassen, als „un etat bénin grippal a forme phrénique“. Lange Dauer verschlechtert die Prognose. Erwähnenswert ist folgender Fall der I. Inneren Abteilung des Krankenhauses Westend (Prof. Dr. Ueber):

Beginn der Erkrankung der 32jährigen, früher stets gesunden Frau vor 14 Tagen mit Übelkeit und Kopfschmerzen, die vorwiegend in die rechte Stirnseite lokalisiert wurde. Nachdem die Kopfschmerzen etwa acht Tage bestanden hatten, ließen sie nach; dafür stellte sich eine große Müdigkeit mit Gefühl der Schwere in den Oberlidern, keine eigentliche Schläfrigkeit ein. Dem Mann fiel es auf, daß seine Frau einen großen Teil ihrer häuslichen Wirtschaftstätigkeit in der Nacht erledigte; sie stand nachts auf, um Essen und Kleidung ihrer Kinder zu besorgen. Nie Doppeltsehen. Vor vier Tagen traten zunehmende rechtsseitige Stiche in der Brust ein.

Status: Innere Organe ohne Befund. Nervensystem: Pupillen gleich weit, reagieren auf L. und C. Sämtliche Sehnen- und Periostreflexe lebhaft. Bauchdeckenreflexe beiderseits vorhanden. Kein amyostatischer Symptomenkomplex. Keine pathologischen Reflexe. Kornealreflexe und Würgeflexe fehlen. Temperatur während des ganzen Verlaufes zwischen 38 und 39°. Puls um 100. Liquor ohne Befund.

In der Nacht vom 22. zum 23. Januar 1921 ist die Patientin außerordentlich unruhig, geht aus dem Bett; sie gibt als Grund an, daß sie für ihre Kinder das Essen bringen müsse. Bei näherem Befragen zeigt sie sich örtlich vollkommen, zeitlich weniger genau orientiert.

23. Januar: Gegen Abend häufiges und lebhaftes Zucken um Nase und Mund.

Nacht vom 23. zum 24. Januar: Wiederholung der Szenen der vorigen Nacht, aber in verstärktem Maße.

24. Januar: Myoklonische, ruckartige, intensive Zuckungen, vorwiegend der Muskulatur der Bauchwand und des Zwerchfelles (vor dem Röntgenschild nachgewiesen), aber auch der übrigen Muskulatur des Stammes und der unteren Extremitäten. Im allgemeinen treten diese Zuckungen bald rechts, bald links auf. Ab und zu Singultus.

25. Januar: Zustand unverändert, insbesondere dauern die Zuckungen (etwa 38 in der Minute) auch weiterhin fort.

26. Januar: Patientin macht einen erschöpften Eindruck, ist nachts etwas ruhiger als vorher, kein Versuch mehr, nachts aufzustehen.

27. Januar: Schläft auch tagsüber viel, wobei die Zuckungen, die jetzt mehr und mehr auf die Muskulatur der Unterschenkel übergegriffen haben (Zuckungen einzelner Zehen) anhalten. Zeitlich desorientiert.

28. Januar: Benommen, nur schwer erweckbar. Fortdauer der Zuckungen. Leichte Nackenstarre. Normale Reflexe nicht auslösbar. Keine pathologischen Reflexe.

29. Januar: Unter zunehmender Herzschwäche Exitus.

Sektion: Die Obduktion (Dr. Märtens) ergab eine nichteiterige und nichthämorrhagische Enzephalitis der Stammganglien.

Die lethargische Form.

Rein symptomatisch ist am schwierigsten die Lethargie zu erfassen. Schon früher wurde ausgeführt, daß die krankhafte Lethargie etwas anderes sein muß als der Schlaf. Der häufigste Typus der Lethargie ist nun der Zustand, aus welchem die Patienten schnell erweckt werden können zu klarem Bewußtsein und zu vollem Orientierungsvermögen. Wir haben im Januar 1921 allein in der I. Inneren Klinik der Akademie für soziale und praktische Medizin in Charlottenburg acht Fälle beobachtet, wo die Reizschwelle eine viel geringere war als im physiologischen Schlaf. In einer großen Anzahl klinischer Berichte, welche unter dem Namen „Encephalitis lethargica“ veröffentlicht wurden, wird von einem somnolenten Zustande der Kranken gesprochen. Somnolenz

und Sopor sind aber doch etwas anderes als Lethargie. Es gibt freilich nur fließende Übergänge zwischen beiden. Der dauernd benommene Patient, welcher auf Reize der Außenwelt nur in geringem Grade reagiert, der aus seinem schlaftrunkenen Zustand nie zur vollen Klarheit erweckt werden kann, ist somnolent, aber nicht lethargisch! *Economio* hat so scharf wie möglich das Problem der Lethargie formuliert. So führt er aus: „Als ausnahmsreiche Regel kann man sagen, daß vorerst Schläfrigkeit, dann leichter Schlummer sich einstellt, der sich allmählich steigert und bis zu tiefstem Sopor gehen kann, um allmählich wieder abzunehmen bis zum normalen Verhalten. Bei einem zweiten selteneren Typus äußert sich das Symptom nicht als kontinuierlicher Schlaf, sondern in häufigem plötzlichen Einschlafen auf einige Minuten, eventuell auf mehrere Stunden, mit spontanem Wiedererwachen und baldigem Wiedereinnicken. Zwischen diesen beiden Typen des Schlafes und der Schlummersüchtigkeit steht ein Fall, der eigentümliche Schwankungen in der Tiefe des Schlafes zeigte, die rasch und unvermittelt von vollkommenem Wachsein bis zum tiefsten Sopor wechseln konnte, wobei manchmal auf mehrere Tage dauernder Attacken tiefsten Schlafes einige Tage von Wachsein folgten, aber auch stundenweise Sopor und Wachsein sich ablösen können.“

Wie wechselnd ein solches Bild mit Lethargie, Somnolenz, Delirien und Schlafverschiebung sein kann, zeigt folgender Fall aus der Abteilung von *Umber*:

Es handelte sich um einen 32jährigen Weichensteller. Wie die Frau und der früher ihn behandelnde Arzt mir mitteilten, ist Patient stets gesund und psychisch normal gewesen. Grippeanamnese. Doppeltsehen. Dann Beginn mit Delirien. Zustand tagelang ausgesprochen lethargisch.

11. Januar 1921: Patient ist nach wie vor am Tage benommen. Nachts deliriert er häufig und macht auch den Versuch, aus dem Bett zu steigen.

12. Januar: Patient macht heute einen mehr somnolenten als lethargischen Eindruck. Seine Antworten sind kurz, auch ist er wenig orientiert. *Babinski* links deutlich, rechts angedeutet. Es besteht mäßige Nackenstarre.

16. Januar: Nackensteifigkeit ist heute ausgesprochen. Patient macht einen somnolenten Eindruck, er scheint im ganzen verfallener, seine Antworten sind häufig unverständlich.

18. Januar: Heute ist *J. K.* wieder lethargisch, schnell orientiert bei Fragen. Nachts schläft er, deliriert nichts mehr.

Vom 19. Januar bis 21. Januar macht Patient einen körperlich ganz verfallenen Eindruck. Die Somnolenz ist viel ausgesprochen als die Lethargie. Die Sprache ist fast unverständlich, er schläft fast den ganzen Tag, muß regelmäßig gefüttert werden. Während der Mahlzeiten ist er wach, die Nahrungsaufnahme ist, wie überhaupt während der ganzen Krankheit, gut. Er ißt reichlich, das Schlucken ist erschwert. Stuhl und Urin läßt er unter sich.

25. Januar: Seit zwei Tagen ist das Befinden des Kranken wesentlich gebessert. Er ist viel klarer. Er schläft kaum noch am Tage, läßt nicht mehr unter sich. Heute holt sich Patient zum erstenmal Kuchen aus der Bett-Tischschublade. Er hat klare Krankheitseinsicht, gibt an, daß er sich seit zwei Tagen wohl fühlt, daß er entlassen sein möchte, wenn er nicht so matt wäre; er möchte erfahren, welcher Natur seine Krankheit gewesen sei, er weiß, daß er fortwährend schlief, aber nichts von den nächtlichen Delirien.

25. Januar: Nachts 12 Uhr steigt Patient wieder aus dem Bett, geht bis zur Tür und erklärt mir, er sei nur hergekommen, um eine Reparatur zu machen, würde jetzt in einen Käfig eingesperrt.

26. Januar: Heute ist Patient wieder ausgesprochen somnolent, läßt Stuhl und Urin unter sich. Nachts: Patient schläft ruhig.

27. Januar: Heute wieder klarer. Nachts 12 Uhr schläft Patient, atmet ruhig, ich beobachtete aber, wie er bald über, bald unter der Decke rastlos die Finger bewegte, sie dann wieder in die Luft streckte, als wenn er etwas zu tun hätte. Dann macht er ruhigere geordnetere Bewegungen, wacht auf, gibt mir die Hand und sagt: „Na, nun wollen wir mal wieder ein bißchen arbeiten.“ Auf die Frage „Was denn?“ entgegnet er: „den Zug abfertigen“.

28. Januar: Patient ist am Tage ausgesprochen somnolent, antwortet kaum auf Fragen, läßt unter sich. Abends 7 Uhr: Er zeigt wieder Beschäftigungsdelir, gibt an, er habe sich heute das ganze Kriminalwesen angesehen. Schläft dann gleich wieder ein. Abends 11 Uhr: Er ist aus dem Bett gestiegen und bis ans Waschbecken gegangen. Nachher schläft er mit halbgeöffneten Augen, sagt auf Befragung: „Es geht mir ganz gut“, „der Kopf tut mir weh“, schläft dann weiter.

29. Januar: Patient macht einen schwerbenommenen Eindruck, sieht ganz verfallen aus.

1. Februar 1921 7 Uhr morgens: Patient ist ganz unklar. 9 Uhr morgens: Patient ist vollkommen klar, antwortet geordnet und mit kaum wahrnehmbarer Störung der Sprache, er wolle bald entlassen werden, heute sei er noch zu schwach, aber in den nächsten Tagen werde er wohl gehen.

Meistens war er euphorisch. Die Euphorie haben wir an etwa 25 Fällen sehr häufig beobachtet. Mit der Euphorie wechselten gelegentlich bei diesem Patienten Depressionszustände ab. Er klagt darüber, daß er als Familienvater im Krankenhaus sein müsse. Er beschwert sich bei mir unter Tränen, man hielte ihn für geisteskrank, darum sperre man ihm ein Gitter vor das Bett. Bald darauf erklärt er wieder, wenn er heraus wolle, so steige er doch darüber.

Ebenso wie das psychische Bild wechselte auch der neurologische Befund. Bald fehlten die Sehnenreflexe, bald waren sie vorhanden. Bald war Babinski deutlich, bald nicht. Bald fand sich ein ausgesprochener Nystagmus, bald war er nur angedeutet.

Patient zeigt gegenwärtig noch deutliche Restzustände der Enzephalitis.

Der Liquor.

Einer besonderen Besprechung bedarf noch das Verhalten des Liquors, weil die klinischen Ergebnisse bisher noch nicht in der Literatur zusammengefaßt wurden, für die ganze Beurteilung jedoch ungemein wichtig sind. Oppenheim und Cassirer erwähnen schon Fälle, bei denen die Lumbalpunktion zu einem Irrtum in der Diagnose führte. Stadelmann fand bei dreimaliger Wiederholung der Punktion in einem Fall von „Encephalitis haemorrhagica“ nach Influenza, verlaufend unter dem Bilde einer Apoplexia sanguinea“ jedesmal sanguinolente Flüssigkeit, die unter ziemlich hohem Druck stand. Er schloß daraus auf eine meningeale oder ventrikuläre Hämorrhagie. Die Sektion ergab etwas blutige Flüssigkeit im spinalen und zerebralen Subarachnoidealraum, in den Seitenventrikeln eine geringe Menge fast reinen Blutes; in der Wand des linken Seitenventrikels und im Gebiete der linken zweiten Stirnwindung fanden sich entzündliche Erweichungsherde. Die Lumbalpunktion hatte also die Diagnose irgeleitet. Auch Naef führte kürzlich einen Fall an, bei dem die Diagnose Enzephalitis gestellt war und wo sich ein Kleinhirntumor vorfand. Die Lumbalpunktion hatte keinen Anhaltspunkt dafür gegeben.

So ist es möglich, daß bei ganz grundverschiedenen Prozessen im Gehirn die Lumbalpunktion, welche eines unserer wichtigsten Hilfsmittel bei der Diagnosestellung der Gehirnentzündung darstellt, einen falschen Weg weist. Grosz und Pappenheim haben nun doch geglaubt, aus dem Verhalten des Liquors eine Unterscheidung zwischen „Grippeenzephalitis“ und „Encephalitis lethargica“ treffen zu können. Sie weisen darauf hin, daß „in allen Fällen von

Grippeenzephalitis der Liquorbefund, soweit ein solcher erhoben wurde, außer einer auch nicht stets vorhandenen Drucksteigerung keinerlei auf ein entzündliches Ergriffensein der Meningen hinweisende Veränderungen darbot.“ Der Liquorbefund bei der „Encephalitis lethargica“ soll jedoch auf eine entzündliche Veränderung im Gehirn hindeuten. Diese Feststellung läßt sich recht schwer bestätigen, denn in einer Reihe gut untersuchter Fälle von „Encephalitis lethargica“ war der Liquor völlig normal, es fand sich weder ein gesteigerter Druck noch eine Vermehrung der zelligen Bestandteile (Economo, Hoestermann, Jacksch, Nonne, Kaznelson, Reinhart, Toby Cohn, Ueber, Samuel Schwartz, Sinton). Influenzabazillen sind vereinzelt im Liquor gefunden worden. Netter weist darauf hin, daß der Zellgehalt des Liquors erheblich wechseln kann, er kann im Beginn der Erkrankung sehr stark sein, später vollständig fehlen. Daraus müssen wir auch schließen, daß oft die klinischen Erscheinungen rein toxisch bedingt sind, ohne daß die Meningen daran beteiligt sind und ohne daß sich immer wahre entzündliche Vorgänge in der Gehirns substanz abspielen.

Lymphozytose findet sich auch nur in einem Teil der Fälle im Liquor. Auch die Lymphozytose im Blut, welche von Géronne, v. Jacksch und Pierfrancesco einige Male beobachtet wurde, kann nicht sicher als diagnostische Hilfsmittel verwertet werden.

Zur Differentialdiagnose.

Aus der ganzen modernen Literatur und aus der Geschichte der Medizin geht also klar hervor, daß es eine klinisch einheitliche Diagnose weder für die Grippeenzephalitis noch für die sog. „Encephalitis lethargica“ geben kann. Die „neue Krankheit“ ist aber oft außerordentlich schwer in ihren Symptomen gegen andere klinische Erscheinungsformen abzugrenzen. Netter gibt an, daß differentialdiagnostisch vor allem Urämie, Typhus und Hirntumor in Betracht kommen.

Die Diagnose der Urämie wird man dann häufig stellen können, wenn ein Kranker erst im Endstadium einer malignen Nierensklerose zur Beobachtung kommt und die genaue Untersuchung aus äußeren Gründen unmöglich erscheint. Erhöhter Reststickstoff findet sich offenbar auch bei der Enzephalitis durch vermehrten Eiweißzerfall nicht selten (Economo, Ueber).

Falls ein Kranker mit delirösen Symptomen eingeliefert wurde, so konnte wohl auch gelegentlich der Verdacht auf Typhus abdominalis gelenkt werden, besonders bei gleichzeitigen Spasmen in der Bauchmuskulatur.

Von einer hämorrhagischen Enzephalitis nach Dysenterie, die unter dem Bilde der „Encephalitis lethargica“ verlief, berichtet Buttenwieser.

Die Schwierigkeit der Abgrenzung gegenüber der Meningitis erklärt sich allein schon aus der Tatsache, daß die Übergänge von Meningismus zu Meningitis im klinischen Bilde fließende sind, worauf Matthes hinweist.

In erster Linie kommen differentialdiagnostisch die syphilitischen Erkrankungen des Gehirnes in Betracht. Das betonten früher schon Oppenheim und Cassirer. Selbst der negative Wassermannbefund ist nicht beweisend. Gerade aus Wien wurde an einem reichen Material der Dermatologischen Klinik von Neuda und Straßberg darüber berichtet, daß die Wassermannsche Reaktion während der Grippeepidemie häufig negativ war. Sie nehmen an, daß

durch die grippale allgemeine Infektion eine Bedingung für das Zustandekommen des positiven Ausfalles der Wassermannschen Reaktion fehlt. In einer Reihe von Fällen, welche nicht sezirt oder nur kurze Zeit beobachtet wurden, müssen wir annehmen, daß eine Meningitis luica oder eine syphilitische Erkrankung der Hirngefäße vorlag. Naef berichtet von einem Patienten, der Pupillendifferenz, träge Lichtreaktion, Hypotonie, Aufhebung eines Achillessehnenreflexes zeigte. Daher lag die Diagnose einer Tabes sehr nahe. Auch Géronne, Speidel, Nonne beobachteten mehrere ausgesprochene tabische Krankheitsbilder. Nonne macht darauf aufmerksam, daß man in Zukunft bei isolierter reflektorischer Pupillenstarre und negativem Wassermann auch Nachforschungen nach einer überstandenen Enzephalitis anstellen muß. Wechsler teilte mir nach seinen sehr reichen Erfahrungen in New York brieflich mit: „We occasionally had cases of epidemic encephalitis which were difficult to diagnose clinically from neurosyphilis, especially the meningo-vascular form. In some rare instances it was absolutely impossible, and mistakes were occasionally made, only to be discovered at necropsy.“ Somnolenz, Lethargie, Koma, Katatonie und Züge der Paralysis agitans kommen auch gelegentlich bei Lues cerebrospinalis vor. Myoklonie, choreatisch-athetotische Bewegungen sind sehr selten bei Lues cerebrospinalis. Das Argyll-Robertson'sche Phänomen wurde in Amerika auch ziemlich häufig bei Enzephalitis beobachtet. Auf der I. Inneren Abteilung des Krankenhauses Westend (Prof. U m b e r) wurde ein 31jähriger Patient eingeliefert, der ziemlich akut erkrankt war, bei der Aufnahme sich lethargisch zeigte und die Erscheinung der „Dauerstellung für eine Zeitlang“ darbot. Irgendwelche Herdsymptome waren nicht ausgesprochen. Wassermann negativ, Sachs Georgi positiv. Bei der Sektion (Verfasser) fand sich eine Endarteriitis syphilitica in den feinen Verästelungen der rechten Arteria cerebri media, auch eine ganz frische Thrombose, eine eben noch tastbare weichere Konsistenz im rechten Parietallappen. Mikroskopisch waren auch die Meningen der Hirnteile, deren Gefäße nicht verändert waren, vor allem im Pons und in der Medulla oblongata in geringem Grade infiltriert.

Ein sehr eigenartiger Fall ist auch der folgende aus der I. Inneren Klinik der Akademie für soziale und praktische Medizin (Prof. U m b e r).

Die 42jährige Patientin wurde am 5. November 1920 aufgenommen. Familienanamnese ohne Besonderheiten. Seit 1906 ist sie Krankenschwester. War stets gesund und kräftig, war auf allen Stationen beschäftigt. Im Feld war sie vier Jahre im Seuchenzazarett. Die jetzige Erkrankung begann am 31. Oktober 1920 abends mit außerordentlich starken Kopfschmerzen, so daß sie sich hinlegen mußte. Seitdem dauernd Schmerzen in der Stirn. Außerdem Nackenschmerzen, besonders bei Bewegungen. Vorübergehend Schienbeinschmerzen. Ferner litt Patientin an Übelkeit, Appetitlosigkeit und dauernder Schlafsucht. Seit einigen Tagen bemerkt sie, daß sie zuweilen doppelt sieht. Lichtscheu soll schon lange bestehen, aber seit Beginn der jetzigen Erkrankung schlimmer gewesen sein. Fieber hat sie erst seit zwei Tagen. Stuhl und Urin ohne Befund. Menses sehr unregelmäßig. Beginn des Klimakteriums.

Status praesens: Große, kräftig gebaute Patientin in gutem Kräfte- und Ernährungszustand. Haut und sichtbare Schleimhäute gut durchblutet, Muskulatur und Fettpolster ausreichend entwickelt. Keine Zyanose, keine Dyspnoe, nirgends Ödeme und Exantheme. Temperatur 39°. Sensorium frei, es besteht aber deutliche Schlafsucht. Gedächtnis intakt. Nervensystem: Pupillen links gleich rechts, reagieren prompt auf L. und C. Deutliche Parese des rechten Abducens. Beim Blick nach rechts Nystagmus.

und Doppelbilder. Geringe Schwäche der beiden unteren Fazialisäste. Zunge wird gerade herausgestreckt, Zäpfchen gleichmäßig innerviert. Die beiden rechten unteren Bauchdeckenreflexe sind nicht auslösbar. P.S.R. rechts negativ, links positiv. A.S.R. rechts positiv, links positiv. Kein Babinski. Kraft des rechten Armes und rechten Beines schwächer als links, trotz stärker entwickelter Muskulatur. Geringe Nackenstarre. Kein Kernig. Keine Hyperästhesie, fast Hypalgesie. Dermographie positiv. Starke Lichtscheu. Thorax: erhebliche Rechtsskoliose. Lungen ohne Befund. Herz ohne Befund. Abdomen ohne Befund. Urin ohne Befund. Lumbalpunktion: Liquordruck 220 mm.

7. November: Rechts Bauchdeckenreflexe jetzt mit Sicherheit auslösbar. Immer noch Doppeltsehen, es besteht weiter eine gewisse Somnolenz. Temperatur bis 39°. Augenhintergrund: Beiderseits blasse unscharfe Papillen, links ist die Papille ganz leicht prominent.

10. November: Keine Nackenstarre und kein Doppeltsehen.

13. November: Temperatur nahezu normal, Doppeltsehen besteht nicht mehr. Die Somnolenz ist geringer. Immer noch eine gewisse Lichtscheu.

18. November: Allgemeinbefinden besser. Die Abduzensparese rechts ist wieder deutlich nachweisbar. Nicht mehr schläfrig, aber keinerlei Spontanhandlungen. Temperatur normal. Augenhintergrund beide Papillen unscharf.

22. November: Wieder etwas somnolenter. Neurologischer Befund im wesentlichen der gleiche wie bei der Aufnahme, insbesondere deutliche Parese des rechten Abduzens und Fazialis. Beim Versuch zu gehen stets Fallen nach rechts. Kein Vorbeizeigen. Keinerlei meningitische Symptome. Erhöhte vasomotorische Erregbarkeit der Haut.

24. November: Wassermannreaktion und Sachs Georgi im Liquor negativ. Liquor steril. Druck nicht erhöht. Erwacht unmittelbar nach der Punktion aus der Narkose mit gutem Puls. Etwas später heftiges Erbrechen. Nachmittags plötzlicher Exitus.

Oppenheim sagt: „Es gibt Fälle, in denen die Encephalitis pontis und Myelitis bulbi mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit zu diagnostizieren und speziell von den vaskulären Prozessen zu unterscheiden ist. Es sind die, in welchen die Erkrankung bei bis da gesunden jugendlichen Individuen mit gesundem Herz und Gefäßapparat unter dem Bilde einer akuten Infektionskrankheit auftritt.“ Einen solchen Fall haben wir hier vor uns. Patientin war zwar schon 42 Jahre alt, aber doch sehr leistungsfähig in ihrem Beruf. Der Beginn des Leidens war der einer fieberhaften Erkrankung. Für Meningitis spricht nichts. Für einen herdförmig beschränkten Prozeß eine Reihe von Symptomen, vor allem der Augenhintergrund, die Abduzensparese und das Schwanken beim Gehen. Der Beginn ist zu akut für einen Tumor cerebri. Für eine syphilitische Erkrankung spricht nichts. Wassermannreaktion und Sachs Georgi waren auch im Leichenblut steril. Das Auffälligste am Krankheitsbild ist der schubweise Verlauf, das Schwinden und Wiederauftreten der Abduzensparese und der Somnolenz. Mir fiel es, da ich die Kranke nur in Zwischenräumen von Tagen auf der Station sah, auf, wie ihr psychisches Verhalten und ihr Orientierungsvermögen wechselte. Diesen schubweisen Verlauf hält E con o mo für sehr wichtig bei den chronischen Formen der „Encephalitis lethargica“ und erklärt den Vorgang mit einem Wiederaufflackern des infektiösen Prozesses. Bei der Sektion (Prof. Versé) fand sich nun keine Enzephalitis, sondern ein geplatztes, wahrscheinlich kongenitales Aneurysma der rechten Arteria cerebri anterior dicht an der Vereinigungsstelle mit der Arteria communicans anterior. Wichern machte schon früher darauf aufmerksam, daß sich bei den Hirnaneurysmen die zerebralen Erscheinungen schubweise wiederholen. Matthes betont, daß sie durch diesen Verlauf und das sanguinolente Punktat von anderen intrazerebralen Prozessen, z. B. Tumoren,

mitunter abzugrenzen sind. Er weist darauf hin, daß sie zwar bei älteren Leuten oft auf luetischer und arteriosklerotischer Basis vorkommen, aber durchaus nicht auf das vorgerücktere Alter beschränkt sind. Bei einem Patienten von Matthes fand sich auch eine fieberhafte Erkrankung, starke Benommenheit und meningitische Reizung. Die Sektion ergab gleichfalls ein geplatztes Aneurysma einer Arterie des Circulus arteriosus Willisi. Aus meiner eigenen Bekanntschaft möchte ich den Fall einer 23jährigen hochbegabten Studentin der Medizin nennen, welche mir schon acht Wochen vor ihrem Tode brieflich mitteilte: „Meine Encephalitis lethargica macht reißende Fortschritte. Ich leiste mir Unglaubliches im Schlafen.“ Das akute Krankheitsstadium mit Kopfschmerzen, Erbrechen, Fazialis, schließlich Atemlähmung dauerte nur acht Tage. Die Sektion (Prof. Dr. Rößle-Jena) ergab eine Blutung im Mesenzephalon. Solche Fälle sind verhältnismäßig sehr selten, wurden aber bisher in der Literatur wenig berücksichtigt und können durch ihren „chronisch-schubweisen Verlauf“ ganz ähnliche klinische Bilder wie die Enzephalitis darbieten.

Nach der Veröffentlichung von Hilgermann und Lauzen und der Häufung der Fälle im Saarbecken könnte man auf die Vermutung kommen, daß hier die epidemische Enzephalitis einen anderen klinischen Charakter zeigte. Amtlich wurde gemeldet, daß im Sulzbachtal damals keine Grippe herrschte. Auffallend war, daß eine Anzahl Fälle am Hammersberg in Altenwald aufgetreten sind, an dessen Fuße sich ein großer Tümpel befindet, der ständig warmes Wasser führt. In der Nähe war in einem Wirtshaus das Quartier afrikanischer Kolonialtruppen, unter denen auch Neger gewesen sein sollen. Nachforschungen ergaben, daß die Erkrankten mit den Kolonialtruppen stets in Berührung standen. Herr Dr. Dreesen hat mir in liebenswürdiger Weise 15 Krankengeschichten schwererer Fälle des Marienkrankenhauses und des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder aus Trier zur Verfügung gestellt, wofür ich ihm an dieser Stelle bestens danke. Sektionsberichte liegen nicht vor. Auch diese Befunde bieten mit der Mannigfaltigkeit der Symptome, den delirösen, lethargischen und meningitischen Formen keine Abweichung von anderen Schilderungen. Bei einigen Fällen könnte man annehmen, daß die Sektion Veränderungen ergeben hätte, die kaum denen einer nichteiterigen parenchymatösen Mesenzephalitis entsprachen. Der Beginn war auch fast immer der einer grippalen Infektion. Von 15 Patienten starben 5. 10 wurden fast vollständig geheilt entlassen.

Über die Dauer der akuten Fälle läßt sich nichts Bestimmtes sagen. Moritz gibt z. B. an, daß sie zwischen 30 und 150 Tagen schwankt.

Die chronisch verlaufenden Fälle.

Chronische Fälle sind von Economo, Möwes, Groß, Hart, Achard, Boulin, Sicard, Netter u. a. beschrieben worden. Economo schildert die Krankheit eines 47jährigen Mannes, der am 5. April 1917 unter Schweißausbruch, Rücken- und Gliederschmerzen, aber ohne Fieber erkrankte. Am 9. April 38° Fieber. Dann wieder fieberfrei. Typische Schlummersucht. Darauf Delirien, dysarthritische Sprache, allgemeine Steifigkeit. Die mit Delirien gepaarte Schlummersucht dauerte ungefähr zwei Monate, von da an kein Auftreten von Lethargie mehr, aber fast vollständige Aphonie und Gaumensegellähmung. Bis Ende 1917 leichte Besserung der Sprache, dagegen Zunehmen

der choreatisch athetotischen Unruhe. Im ersten Quartal 1918 wird das Verschlucken wieder häufiger. Choreatische Unruhe hört auf. Von da an wechselten monatelange Perioden relativen Wohlbefindens und motorischer Ruhe mit Monaten athetotischer Unruhe ab. Am 7. Januar 1919 Exitus. Die Sektion ergab alte und ganz frische enzephalitische Veränderungen. *Economo* führt aus: „Dieses auffällige Nebeneinander von Herden eines alten und eines frischen Stadiums ein und derselben Erkrankung bei einem Patienten, der klinisch vor zwei Jahren akut erkrankt war, dann eine weitgehende Besserung gezeigt hatte, um später in ein chronisches Siechtum überzugehen, in welchem Zeiten der Ruhe mit Monaten athetotisch choreatischer Unruhe abgewechselt haben, läßt wohl keine andere Erklärung zu, als daß das Virus der „Encephalitis lethargica“ in diesem Falle nach der akuten Ersterkrankung nicht vollständig eliminiert wurde, sondern weiter im Zentralnervensystem lebte und hier chronisch von Zeit zu Zeit in kleinen Schüben exazerbierend sein schleichendes Zerstörungswerk fortführte.“ Diesen Vorgang müssen wir in der Tat für viele Fälle annehmen. Er entspricht dem Ablauf der klinischen Bilder und der histologischen Befunde bei der *Dementia paralytica*, wo wir auch langdauernde Remissionen sehen. Trotzdem besteht die Möglichkeit, daß die einmal stattgefundenen Infektionen auch zu neuen Schüben im Verlauf der Erkrankung führen, nachdem das Virus bereits den Körper verlassen hat. Denn es liegt im Charakter der chronischen Entzündung, daß das einmal früher geschädigte Gewebe häufig schon bei physiologischen Anforderungen weiter durch alterative und produktive Vorgänge verändert wird. So versagt z. B. bei vielen chronischen Nierenleiden, insbesondere bei denen auf entzündlicher Basis, das ätiologische Prinzip so gut wie völlig. In der Mehrzahl der Fälle tritt das Nierenleiden in die Erscheinung, „wenn das vielfach nur hypothetisch angenommene Virus längst den Körper verlassen hat und die anatomischen Veränderungen allein zurückgeblieben sind“ (*Aschoff*).

Restzustände.

Seit dem Abschluß dieser Arbeit sind eine große Anzahl von Veröffentlichungen über die Restzustände der epidemischen Enzephalitis erschienen. Die Literatur über die Folgeerscheinungen ist gegenwärtig vielleicht noch umfassender und unübersehbarer als die Fülle der Arbeiten über die klinische Symptomatologie der vorangegangenen zwei Jahre.

Eine zusammenfassende kritische Betrachtung aller dieser jüngst veröffentlichten Abhandlungen läßt zwei wichtige Schlüsse zu: Zunächst wird es immer deutlicher, daß die *Encephalitis epidemica* zum großen Teil eine recht ungünstige Prognose hat, daß es Restzustände gibt, die längere Zeit die akute Infektion überdauern, daß es offenbar zu ernststen Störungen kommt, welche die Psyche des Patienten schwer verändern, welche ihn berufsunfähig machen.

Ferner ist es sehr auffällig, wie vielgestaltig die Einzelsymptome bei der akuten Krankheit waren, und wie übereinstimmend die Schilderungen der Restzustände sind. Es ist erklärlich, daß während der Epidemie, nachdem einmal *Economo* die Aufmerksamkeit auf die neue Krankheit gelenkt hatte, viele zweifelhafte Symptome zur *Encephalitis lethargica* gerechnet wurden. Denn das Bild war so ungemein wechselnd, daß man im Einzelfalle von den Kardinalsymptomen einer akuten Infektionskrankheit nur selten sprechen

konnte. Der eine berichtete über Hyperkinesen, der andere über tiefste Lethargie.

Die Arbeiten über die Restzustände tragen dagegen fast alle die Überschrift: „Der amyostatische Symptomenkomplex“.

Wenn selbst in den kommenden Jahren die Grippe nicht wieder aufflackert, oder wenn ein neuer Seuchenzug wieder einmal ganz andere Organerkrankungen auftreten läßt, wenn vielleicht in den folgenden Wintern eine Darmgrippe als neues Leiden epidemisch auftritt, und die Encephalitis lethargica wie die Nona vergessen wird, mit den Restzuständen werden wir noch zu rechnen haben, und mancher vielleicht, der in Jahren mit den Symptomen der Parkinsonschen Krankheit zum Arzt kommt, hat nur an den Folgen der einst überstandenen Grippeenzephalitis zu tragen.

Deshalb erscheint es gegenwärtig wichtiger, das Bild des amyostatischen Symptomenkomplexes zu kennen.

Es ist auffällig, daß die Enzephalitiskranken nach ihrer Entlassung aus den Kliniken bei einer Wiedervorstellung so oft berichteten, sie hätten sich zuerst ganz wohl gefühlt. Die Restsymptome, die länger anhaltenden oder vielleicht sogar bleibenden Ausfallserscheinungen machten sich bei vielen erst einige Wochen oder Monate später geltend. Mehrere von unseren Patienten erwähnten, sie hätten sich zuerst ganz wohl gefühlt, erst allmählich merkte der eine, daß „ihm so duslig im Kopfe war“, „das Schwimlige fing erst ein halbes Jahr später an, bei der Entlassung habe ich noch nichts davon verspürt“, „ich verliere jetzt immer mehr meinen Humor“.

Einer unserer Kranken war nach seiner Entlassung drei Wochen zu Hause und ging dann aufs Land. In der ersten Zeit fühlte er sich ganz wohl. Dann setzte ein andauerndes dumpfes Gefühl im Kopf ein. Eigentliche Schmerzen waren es nie. Diese Empfindungen bestanden fortwährend, waren unabhängig von der Tageszeit und machten sich in freier Luft ebenso geltend wie im Zimmer. Sie verfolgten ihn bei jeder Beschäftigung. Er konnte nicht lesen, denn schon nach den ersten Zeilen verschwamm jede Schrift vor den Augen. Er konnte sich nicht bücken, denn er wurde schwindelig. Im übrigen hat er keine ataktischen Störungen an sich wahrgenommen; er konnte sogar in weniger belebten Straßen radfahren und hatte eines seiner Kinder vorne sitzen, ohne die Leitung zu verlieren. Psychisch ist er oft deprimiert. Seine einst so fröhliche Stimmung und sein ausgelassenes Wesen sind verloren gegangen. Er klagt über Schlaflosigkeit.

Objektiv fällt vor allem das dauernde Stirnrunzeln auf. Patient hatte es bei seiner Entlassung nicht. Er weiß nicht, wann diese Erscheinung zuerst bei ihm einsetzte. Er ist sich dieses Mienenspieles bewußt, ohne es unterdrücken zu können. Während in der oberen Gesichtshälfte die Hyperkinese auffällt, zeigt die untere eine deutliche Bewegungslosigkeit. Sie nimmt an keinem Mienenspiel teil und auch intendierte Bewegungen, wie Pfeifen, werden ganz unsicher ausgeführt. Das untere Fazialisgebiet ist beiderseits nur regungslos, eine Parese besteht nicht. Die Hyperkinese im Stirngebiet erscheint auch nicht als korrigierende Bewegung, denn die einstige Ptosis ist wieder völlig ausgeglichen. Die Synergie der Bulbi ist herabgesetzt, Reaktion auf Lichteinfall links < rechts. Im Gang fällt die Bewegungslosigkeit auf. „Dauerstellung für eine Zeitlang“ ist nicht vorhanden.

Bei einem anderen Fall mit ausgesprochener Lethargie, der vor 1½ Jahren auf der I. Inneren Abteilung des Krankenhauses Westend lag und in gewissen Zeitabständen regelmäßig wieder untersucht wurde, tritt das Parkinson ähnliche Bild immer deutlicher hervor. Er wird immer einsilbiger, sein Gang immer bewegungsloser, seine Sprache ist jetzt einförmiger als vor einem halben Jahre. Er kann sich schwer entschließen, bei der Untersuchung die Kleider abzulegen, bleibt dann halb ausgekleidet stehen. Die Libido sexualis ist erloschen. Der Gesichtsausdruck ist maskenartig. Er geht nicht, wie einst,

Sonntags mit den Seinen spazieren, es erscheint ihm am liebsten, wenn man ihn ganz in Ruhe läßt. Psychisch ist er vollkommen klar und geordnet, nur das Denken ist stark verlangsamt.

Einen unserer früheren Patienten besuchte ich ein halbes Jahr nach seiner Entlassung in seiner Wohnung. Er lag in einer elenden Behausung auf dem Bett, gab mir an, seit einem halben Jahre nicht mehr arbeiten zu können. „Erst ging es mir ganz gut, dann kam das Schwimlige, und jetzt läuft mir das Wasser ununterbrochen an der rechten Stirn herunter.“ Er wurde wieder aufgenommen. Objektiv war am Nervensystem kein krankhafter Befund zu erheben. Er war in glänzendem Ernährungszustand, hatte ausgezeichneten Appetit, war psychisch ganz klar, an seinen Bewegungen, an seinem Gang und auch in seinem Mienenspiel fiel nichts auf. Nur klagte er darüber, daß das Wasser innerlich hinunterlief und daß er darum unmöglich arbeiten könne. Seine Familie mit vier Kindern war im Elend, seine Frau mußte arbeiten, aber „er stirbt lieber, als daß er arbeitet“. Es war bei wiederholter Untersuchung nichts an den Gesichtsnerven festzustellen, auch keine übermäßige Schweißproduktion, keine Übererregbarkeit. Es war ein vollkommen psychischer Erschlaffungszustand eines sonst leistungsfähigen Arbeiters.

Nur bei einem Patienten beobachteten wir als Folgeerscheinung einen schweren hyperkinetischen Zustand, der Monate anhielt. Der 39jährige Schlächter war Weihnachten 1920 mit beginnendem Doppeltsehen an einer typischen Encephalitis lethargica erkrankt.

Im März 1921 bot er hier das Bild einer choreatischen Erkrankung. Der ganze Körper war in ständiger Bewegung. Die Zuckungen sind bald mehr ruckartig, bald langsamer, überwiegen in der linken unteren Extremität, sind in der linken oberen Extremität viel schwächer. In der rechten Körperhälfte tritt die motorische Unruhe weniger hervor. Zuckungen im Gesicht treten nur zeitweise auf. Der Gang ist ausfahrend, zeigt oft einen manierten Charakter. Patient ist psychisch erstaunlich klar. Er gibt über seine Krankheitsgeschichte klar und geordnet Auskunft, wird auch beim Sprechen für Augenblicke ruhiger. Er legt sich auf Befehl ruhig hin, die Bewegungsunruhe setzt aber nach kaum einer Minute wieder erneut ein. Zuweilen machen seine Bewegungen einen mehr funktionellen bewußten Eindruck. Merkwürdig ist die psychische Klarheit und die Art der oft so wilden ausfahrenden Bewegungen, bei denen Patient sich nicht stößt. Er geht bis in die nächste Nähe der Fensterscheibe und schleudert mit dem linken Arm, stößt den Kopf voran, entgegnet aber selbst auf die Warnung, er verletze sich nicht. Es fällt in der Tat bei besonders waghalsigen Bewegungen auf, daß er sich keinen Schaden tut. Dieser Eindruck des mehr funktionellen schwindet aber in der nächsten Beobachtungszeit, da Patient sich immer mehr Scheuerwunden und kleine Abszesse zuzieht.

Seine Stimmung ist ausgesprochen euphorisch, er macht sich über seine Krankheit lustig, hat keine Einsicht für die Schwere seines Zustandes. Im Laufe der Zeit wird ein Fortschreiten der Demenz offensichtlich. Er wird schroff gegen seine Umgebung, seine Reden werden unzusammenhängender. Trotz der auch nachts nicht aussetzenden choreatischen Zuckungen, (Skopolamin und Amylenhydrat fast wirkungslos) fehlt der körperliche Verfall fast vollständig. Verhältnismäßig geringe Gewichtsabnahme. Appetit sehr gut. Als ich den Patienten im Mai 1921 wieder sah, bestanden noch ununterbrochene, jetzt mehr stampfende und ausfahrende Bewegungen, doch war die motorische Unruhe im ganzen geringer.

Doch solche dauernden Reizzustände wie in diesem letzten Fall sind verhältnismäßig selten beschrieben worden. Bychowski berichtet nach seinen Erfahrungen in Warschau von schweren Delirien als Folgeerscheinung. Es ist aber ebensogut möglich, daß diese Symptome zu der chronisch schubweisen Enzephalitis gehören, wie sie *Econom* geschildert hat, daß bei diesen delirösen Formen, welche sich an ein schweres lethargisches Stadium anschließen, das infektiöse Virus noch auf die Funktion der Stammganglien einwirkt. Manche Symptome, welche Monate nach der überstandenen akuten Infektionskrankheit auftreten und äußerlich den Eindruck von Reizungserscheinungen machen, sind indessen als Funktionsausfall zu deuten. Die Hypertonie und Rigidität ist eine Folge der Zerstörung der Tonusregulation des Muskels, vielleicht durch

den Ausfall hemmender Impulse im Corpus striatum erzeugt. Stern hat darauf hingewiesen, daß das Salbengesicht, welches zuweilen gemeinsam mit dem amyostatischen Symptomenkomplex beobachtet wird, möglicherweise auch durch Schädigung sympathischer und parasymphatischer Regulationszentren im Mittelhirn zu erklären ist (Hypersekretion der Gesichtstalldrüsen).

Das Bild der Paralysis agitans sine agitatione, welches als langdauernder Folgezustand der Enzephalitis so oft beschrieben wurde, stellt uns vor neue klinische und pathologisch-anatomische Probleme. Denn alle diese Beobachtungen werfen ein neues Licht auf die Ätiologie der Paralysis agitans (Bychowski, Economo, Freyschlag, Grenz, Grünwald, Heß, Holthausen-Hopmann, Krumbach, Meyer, Nonne, Poppe, Rietti, Ueber u. a.). Außer dem amyostatischen Symptomenkomplex scheinen auch innersekretorische Störungen, welche auf eine schwere Erkrankung der Hypophyse hinweisen, vorzukommen. Bychowski, Fendel, Grünwald, Runge erwähnen Fälle von hypophysärer Fettsucht im Anschluß an eine Enzephalitis.

Reflektorische Pupillenstarre ist von vielen Autoren gesehen worden. Wir haben sie auch beobachtet. Nonne wies zuerst schon während der Epidemie darauf hin, daß man in Zukunft bei dem Argyll-Robertson'schen Phänomen nicht nur an Neurolyues denken dürfte. Heß sah an seinem Material im Gegensatz zu den neurosyphilitischen Erkrankungen häufiger gleichzeitige Störungen in der Konvergenz.

So zahlreich die Mitteilungen über Restzustände sind, der Zeitraum, welcher seit dem Abklingen der Enzephalitisepidemie verflossen ist, erscheint noch zu kurz, um heute schon sagen zu können, in welchem Grade die Veränderungen nach der überstandenen Krankheit einer gewissen Rückbildung oder Besserung fähig sind.

Die pathologische Anatomie der „Encephalitis lethargica“.

Economo meint, daß die „Encephalitis lethargica“ aus folgenden Gründen in pathologisch-anatomischer Beziehung eine Sonderstellung einnimmt:

1. Wegen der Neurozoxythophagie, die sich wohl bei der „Encephalitis lethargica“, aber nicht bei der „Grippeenzephalitis“ finden soll.
2. Wegen der Lokalisation ausschließlich in der grauen Substanz.
3. Wegen des nichthämorrhagischen Charakters im Gegensatz zur „Grippeenzephalitis“.
4. Wegen der Art der Entzündung, die vorwiegend einen lymphozytären Charakter trägt.

Er faßt schließlich seine Ergebnisse in folgende Sätze zusammen: „Um also der „Encephalitis lethargica“ ihren richtigen Platz unter den anderen echt entzündlichen Enzephalitiden nichteiterigen Charakters zuzuweisen, möchte ich versuchen, auf pathologisch-anatomischer Grundlage von einer Gruppe von Enzephalitiden, bei welchen vaskuläre Veränderungen im Vordergrund der Erkrankung stehen und zu denen ich dieluetische Enzephalitis, die zerebrale Kinderlähmung, die Encephalitis haemorrhagica bei Influenza und anderen Infektionskrankheiten und die Poliomyelitis haemorrhagica superior Wernicke hinzuzähle, eine andere Gruppe echt entzündlicher parenchymatöser Enzephalitiden zu trennen, deren einer Teil, die Myeloenzephalitiden (multiple Sklerose,

Encephalitis pontis, Fettkörnchenenzephalitis usw.) vorwiegend die Marksubstanz, deren anderer, die Polioenzephalitiden echt entzündlichen Charakters, das Grau erfassen. Zu den Polioenzephalitiden gehören die subakut verlaufenden Krankheiten: Paralysis progressiva, Lues cerebri, Durine, Schlafkrankheit der Neger und die akuter verlaufenden „Encephalitis lethargica“ (Nona, Bornasche Krankheit, Enzephalitis bei Poliomyelitis, Lyssa usw.).“

1. Die Neurozytophagie kann nach den bisherigen Forschungsergebnissen, die sich besonders an die pathologisch-anatomischen Untersuchungen bei der Poliomyelitis anterior anschließen, nicht als ein spezifischer entzündlicher Vorgang aufgefaßt werden. Bei der Poliomyelitis anterior finden wir, daß klinisch das vollentwickelte Bild einer spinalen Kinderlähmung auftreten kann, wenn wir pathologisch-anatomisch noch ganz unversehrte Ganglienzellen nachweisen. Wickmann hat Untersuchungen an solchen Fällen von Heine-Medinscher Krankheit angestellt, die innerhalb von $2\frac{1}{2}$ Tagen unter dem Bilde einer Landry'schen Paralyse tödlich verliefen. Er zeigt Zeichnungen, wo kaum veränderte Ganglienzellen, bei denen die Tigroidschollen noch gut erhalten waren, in einer entzündlich veränderten Umgebung lagen. Er hat nachgewiesen, daß bei diesen fulminant tödlich verlaufenden Erkrankungen die Ganglienzellen oft vollständig in ihren Konturen erhalten sind, daß erst in einem späteren Stadium, wenn sie der Einwirkung von Rundzellen anheimfallen, ihre Körper ausgehöhlt und zernagt werden, bis schließlich nur ein kleiner Haufen von Rundzellen zurückbleibt. So sagt Wickmann: „Von großem Interesse wäre es natürlich, den Zustand der Ganglienzellen gleich vor dem Eintritt der Rundzellen festzustellen, ob die Ganglienzellen schon tot oder wenigstens stark geschädigt sind, ehe die Rundzellen eingehen. Ich kann auf diese Frage keine bündige Antwort geben. Offenbar geht der Prozeß sehr schnell vor sich, denn trotz vielen Suchens habe ich die allerersten Stadien nicht sicher finden können, die sich offenbar doch als mehr oder weniger ausgesprochene perizelluläre Rundzellenanhäufungen präsentieren müssen.“ Wichtig ist nach diesen Untersuchungen vor allem, daß alle klinischen Merkmale der Poliomyelitis anterior auftreten können, auch ohne daß wir schwer veränderte Ganglienzellen finden, sondern wo nur reichliche Rundzelleninfiltrate in ihrer Umgebung lagern. Es läßt sich also nicht pathologisch-anatomisch erklären, warum bei der spinalen Kinderlähmung oft nur die Gefäße im ganzen Rückenmark am Entzündungsprozeß beteiligt sind und klinisch doch das Bild einer Systemerkrankung entsteht, welche auf die Schädigung der Vorderhornganglienzellen hinweist.

Forßner und Sjövall kamen bei ihren Untersuchungen über die Poliomyelitis anterior dann weiter zu dem Schluß, daß die Ganglienzellen bereits getötet oder tödlich geschädigt sein müßten, ehe die Neurozytophagie zustande kommt; der gleichen Ansicht waren Marinesco und van Crocq.

Für die Frage, warum bei manchen Poliomyelitiden eine ausgesprochene Neuronophagie vorhanden ist und warum sie bei anderen fehlt, versuchte René Sand in einer von der belgischen Akademie preisgekrönten Arbeit „La Neuronophagie“ eine Erklärung zu geben. Er nimmt an, daß die Neuronophagien nur bei den langsam verlaufenden Prozessen entstehen: „L'absence de neuronophagie est due sans aucun doute à l'altération, à la paralysie de la neuroglie par suite de la violence de l'inflammation.“

Die Histopathologie der „Encephalitis lethargica“ ist nicht so genau erforscht wie die der Poliomyelitis anterior, aber die eingehenden Untersuchungen von Economo, Stern, Tobler, Sigmund, Oberndörfer, Herxheimer, Jaffé, Mittasch, Verse, Lucksch usw. zeigen doch, daß sich die histologischen Bilder zusammenfassen lassen. Auch Tobler hat bei den Fällen von „Encephalitis lethargica“, die unter dem Bilde einer Landry'schen Paralyse verliefen, ähnliche Befunde erhoben wie Wickmann früher bei den fulminant tödlichen Erkrankungen an Poliomyelitis anterior. In dem ersten Beispiele von Tobler fanden sich bei einer sehr stark ausgedehnten Enzephalomyelitis folgende Veränderungen an den Ganglienzellen:

Die Ganglienzellen der Hirnrinde im Bereiche der Zentralwindung sind sehr zahlreich; die kleinen durchwegs gut erhalten mit großen, meist zentral gelegenen, rundlich-ovalen, bläschenförmigen Kernen, die im Innern ein deutliches Kernkörperchen enthalten. Die größeren Ganglienzellen sind ebenfalls meist gut erhalten, nur selten trifft man solche, deren Kerne sich schlecht färben. Die Tigroitschollen sind in diesen Fällen meist auf die Peripherie der Ganglienzelle beschränkt. In der Brücke fanden sich nur ganz vereinzelt in der Nähe von kleinen Gewebsinfiltraten Ganglienzellen mit schlecht färbaren Kernen. Diese Ganglienzellen lagen ab und zu der einen oder anderen Seite einige Infiltratzellen an und buchteten den Leib derselben vielfach ein, drangen auch an einzelnen Stellen etwas in die Ganglienzellen ein, um sie zu zerstören. Im Boden der Rautengrube fanden sich ebenfalls beginnende neuronophage Herde. Ebenso in den Vorderhörnern des Rückenmarkes. Ähnlich verhielten sich die Ganglienzellen bei einem zweiten Fall von schnellem Verlauf.

Auch Sigmund, welcher den Versuch macht, bei der „Encephalitis lethargica“ die histologischen Befunde in der Stärke und Phase ihrer Entwicklung nach Stadien zu ordnen, welche fließend ineinander übergehen, aber doch der Dauer der Krankheit entsprechen, hat bei den Fällen von 5—10 Tagen Dauer keine Ganglienzellveränderungen beschrieben. Bei einer zweiten Gruppe von 10 bis 30 Tagen zeigten sich hingegen die verschiedensten Abstufungen, von beginnender Tigrolyse bis zum völligen Schwund der Tigroidssubstanz ohne Verlust des Kernes, von der Zellschattenbildung bis zur Einwanderung von Gliazellen. Aber diese Veränderungen, die Sigmund schildert, fanden sich oft auch an Stellen, wo sonst keine pathologischen Befunde in der Gehirns substanz nachweisbar waren, nirgends Rundzellinfiltrate. Schon bei der Poliomyelitis anterior entstand die Frage, welches der primäre Vorgang sei. Wickmann hatte aus der Beobachtung, daß die interstitiellen Zellanhäufungen in einem Zeitpunkt ausgedehnt vorhanden sein können, wo die Ganglienzellen noch unversehrt sind, gefolgert, daß die interstitiellen Rundzellhaufen die echt parenchymatösen Schädigungen im Gehirn bedingen. Dieser Auffassung traten Forßner und Sjövall entgegen und betonten, daß beide Vorgänge gleichzeitig auftreten können. Die bisherigen Untersuchungen bei der „Encephalitis lethargica“ zeigen auch, daß man oft reichlich Zellinfiltrate um Ganglienzellen mit ziemlich unversehrter Struktur trifft, daß andererseits schwer geschädigte Ganglienzellen in einer wenig entzündlich veränderten Umgebung liegen können. Diese Feststellung ist wichtig für die histologische Beurteilung der Neurozytophagie. Dürck hat bei der Beschreibung der Malariaenzephalitis kürzlich besonders scharf hervorgehoben, wie schwierig es ist, zu unterscheiden, ob es sich im einzelnen Fall nur um eine vollständige Umklammerung von Nervenzellen durch gewucherte Gliazellen handelt, oder ob die Ganglien-

zellen durch eine aktive Freßtätigkeit der Neuronophagen schon ausgeschaltet wurde. Ebenso hat Schmauß vor der Verwechslung von Neuronophagien mit kleinen herdförmigen perivaskulären Infiltraten gewarnt. Die einzelnen Stadien der Neuronophagie lassen sich oft in demselben Präparat nachweisen. Sind die Ganglienzellen erst toxisch-infektiös verändert, so können sich alle Stufen von der Tigrolyse bis zur völligen Auflösung in einem Schnitt finden. In einer Reihe von Fällen überwiegen nur die Ganglienzellschädigungen, es kommt allein zu Vakuolisierungen der Zellsubstanz, neuronophage Herde sind jedoch nicht anzutreffen. So hat Oberndörfer bei einer Reihe akut und subakut verlaufender Fälle verschiedenartige Läsionen des Ganglienzelleibes ohne neuronophage Herde gefunden.

Vor allem ist bemerkenswert, daß sich ebenso wie bei der Poliomyelitis anterior stets gleichzeitig neuronophage Herde und rein toxisch-degenerative Ganglienzellschädigungen finden. Die Neurozytophagie findet nur an den Ganglienzellen statt, die bereits vorher geschädigt sind. Schon Alzheimer hat die Erscheinung der Neurozytophagie bei den verschiedenartigsten regressiven und progressiven Prozessen des Zentralnervensystems beschrieben. Sie findet sich auch bei Botulismus, wo also nur eine rein toxische Schädigung vorliegt; wir haben sie in der letzten Zeit am Pathologischen Institut des Krankenhauses Westend (Prof. Versé) dreimal bei CO-Vergiftung und einmal bei Arsenvergiftung gefunden. Jaffé und Mittasch stellten sie auch bei der sog. „Grippeenzephalitis“ mit vorwiegend hämorrhagischem Charakter fest.

Sehr lehrreich ist auch folgender Fall:

Bei der Sektion eines Mädchens, das an Endokarditis und Chorea verstorben war, fand Verfasser im Gehirn die „typischen“ Veränderungen der „Encephalitis lethargica“, die hier als sekundäre Infektion zu deuten sind (Tafel 3).

Der Vater schlief in demselben Bett wie die verstorbene Tochter.

Vier Wochen nach dem Tode der Tochter erkrankte er nach überstandener Grippe an einer Enzephalitis mit ausgesprochener Lethargie.

Außerdem war ihm 14 Tage vor der Einlieferung in der Fabrik eine pendelnde Eisenkugel mit ziemlicher Gewalt gegen den Kopf hingeflogen, und die Unfallbegutachtung ist gegenwärtig noch nicht abgeschlossen.

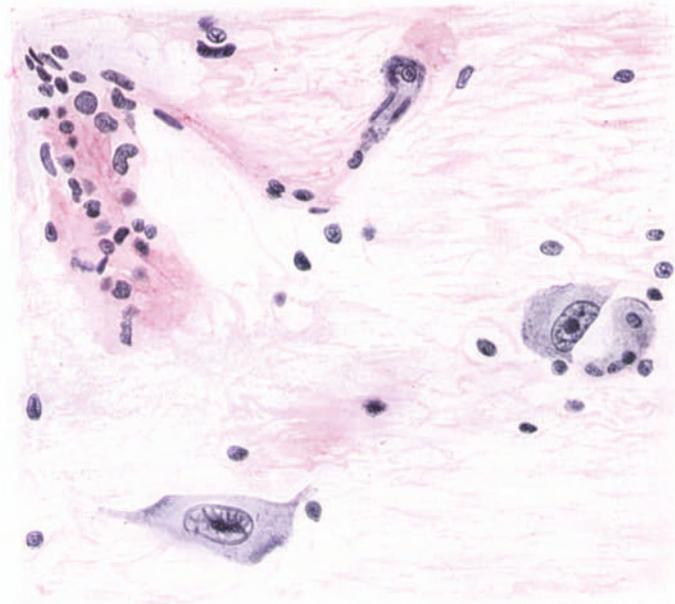
Bei der Sektion des Mannes (Dr. Rauh) fand sich außer einer nichteiterigen Enzephalitis eine Meso-aortitis luica; syphilitische Veränderungen an den Gehirngefäßen waren allerdings nicht nachweisbar.

Ein schöner Beitrag zu der kürzlichen Diskussion über den Ursachenbegriff in der Medizin!

2. Die Lokalisation in der grauen Substanz ist bei der „Encephalitis lethargica“ nicht so ausgesprochen, wie *Economio* meint. Er gibt an, man könne beobachten, daß bei den infiltrierte Gefäßen, welche die Grenze zwischen grauer und weißer Substanz überschreiten, die „Manschette des Infiltrates“ an der Grenze unvermittelt absetzend auf den Gefäßstiel in der weißen Substanz nicht übergreift. Die graue Substanz mit ihrem größeren Gefäßreichtum zeigt aber bei allen Enzephalitiden, sowohl bei den rein toxischen als bei den infektiösen, eine vorwiegende Beteiligung am Entzündungsprozeß (*Oppenheim*). Die Mehrzahl der untersuchten Fälle ergab auch, daß die weiße Substanz in geringerem

oder stärkerem Grade entzündlich verändert war (Gruber, Sigmundh, Mittasch, Reich, Spiegel, Jaffé, Versé).

Unger bezeichnete kürzlich die Krankheit als „Mesencephalitis epidemica“. Die entzündlichen Prozesse bei jeder Enzephalitis sind meistens überwiegend im Mittelhirn lokalisiert. Schon Oppenheim führt in seiner Monographie aus, als er die damals bekannten Hauptformen der Gehirnentzündung, den Leichtenstern-Strümpfellschen Typus und die Polioencephalitis haemorrhagica Wernicke zusammenfaßte: „Beantworten wir zunächst die Frage nach dem örtlichen Auftreten dieses Leidens, so kann man kurz sagen: Jedwede Stelle des Gehirns kann zum Sitz und Ausgangspunkt desselben werden. Besonders häufig finden sich die Krankheitsherde im Gebiete der zentralen Ganglien.



Langerhans-Jena fecit.

Abb. 3. Neuronocytophagie bei Chorea.

Dieselben waren ausschließlich befallen oder wenigstens mitbetroffen in mehr als der Hälfte der bekannt gewordenen Fälle.“ Dieselbe Beobachtung gilt auch für die gegenwärtigen histologischen Befunde. Gruber hat entzündliche Prozesse im Hirnmantel gefunden. Economo und Tobler weisen auf die häufige Mitbeteiligung des Rückenmarkes hin, aber die Schädigungen im Mittelhirn überwiegen stets. Die meningealen Erscheinungen im klinischen Verlauf erklären sich auch häufiger durch toxische Reizung, da die weichen Häute in der Mehrzahl der Fälle weniger von Infiltraten durchsetzt sind. Der Name „Mesencephalitis“ betont sehr scharf die auffallendste Lokalisation und erklärt, warum sich bei den meisten Gehirnentzündungen ein Wechsel von Erregungs- und Lähmungsphasen findet. Als eine Abgrenzung gegen andere Enzephalitiden sollte er jedoch nicht aufgefaßt werden. Erst durch den Zusatz „epidemica“ erhält die Bezeichnung eine charakteristische Färbung gegenüber den sporadisch auftretenden toxischen und infektiösen Gehirnentzündungen.

3. Undurchführbar ist eine strenge Trennung zwischen hämorrhagischer und nichthämorrhagischer Enzephalitis. Das beweisen zahlreiche Beobachtungen von Homén, Oppenheim und Jaffé. Es hängt von dem Grade der toxischen Gefäßschädigung ab, ob sich im einzelnen Fall nur wenige Ringblutungen oder ausgedehnte Hämorrhagien in der Gehirnsubstanz vorfinden. Es können flächenhafte Blutungen neben den sog. parenchymatösen Entzündungsprozessen vorhanden sein. Sehr bezeichnend ist folgender histologische Befund aus dem Pathologischen Institut des Krankenhauses Westend (Prof. Versé): Es fanden sich bei einem Fall von klinisch ausgesprochener „Encephalitis lethargica“ nachfolgende Veränderungen (Sektion Dr. Ufer):

Schnitte aus der Rinde, aus dem Corpus callosum, nucleus caudatus und lentiformis, innere Kapsel sowie Thalamus opticus, Pons medulla oblongata zeigen im allgemeinen Zellvermehrung, die besonders in den drei zuletzt benannten Gehirnteilen vorhanden ist.

Neuronozytrophagie ist, wenn auch teilweise schwach, jedoch überall nachweisbar. In der Rinde perivaskuläre Infiltrate und kleine Blutungen. Im Nucleus caudatus keine Blutungen, dagegen Neuronozytrophagie. In der inneren Kapsel kleinere Ringblutungen und größere diffuse Blutungen. Im Nucleus lentiformis vereinzelte kleine Blutungen, dagegen starke Quellung der Gehirnsubstanz und Neuronozytrophagie. Im Thalamus opticus größere Blutungen und Neuronophagie. Im Corpus callosum streifige Blutungen. An anderen Stellen streifenförmige Zellinfiltrate neben Blutungen. Im Pons große Blutungen und Quellungen der Substanz. In der Medulla oblongata perivaskuläre Infiltrate und vereinzelte Blutungen.

4. Es ist das große Verdienst von *Economio*, daß er den Versuch gemacht hat, die Entzündungsformen der Enzephalitis nach einheitlichen Gesichtspunkten zu gruppieren. Dieser Versuch konnte nicht gelingen. Es ist nicht unwesentlich, daß von allen Pathologen, welche das Entzündungsproblem kausal zu erfassen suchten, Nißl am deutlichsten auf die Schwierigkeit hinwies, scharfe Grenzen zu finden. So schreibt er in seinen histologischen Arbeiten: „Meines Erachtens würde die pathologische Anatomie in ihren Grundfesten nicht erschüttert werden, wenn man den Entzündungsbegriff, so wie er heute gebraucht wird, kurzerhand ausmerzte.“ Es ist an dieser Stelle unmöglich, auf die Geschichte des Entzündungsprozesses in der Hirnhistologie genau einzugehen und die Schwierigkeiten zu erläutern, einzelne Typen scharf abzutrennen. Der Entzündungsbegriff ist gerade in der Gehirnhistologie mehr umstritten als bei den entzündlichen Erkrankungen anderer Organe. Die letzten 20 Jahre der Forschung haben den Fortschritt gebracht, daß wir die Enzephalomalazie von der Enzephalitis abtrennen, während man früher unter Enzephalitis alles zusammenfaßte, was zu dem klinischen Bild einer Gehirnerkrankung im weitesten Sinne gehörte. Wir unterscheiden ferner jetzt scharf zwischen eiteriger und nichteiteriger Enzephalitis.

Die klarste Einteilung hat wohl *Schröder* gegeben, indem er die regressiven und produktiven Reaktionen des Ektoderms von denen am mesodermalen Bindegewebsapparat trennte. Als echt entzündlich bezeichnet er nur die Vorgänge, wo wir eine Extravasation zelliger Elemente mit Sicherheit annehmen können. Hierin liegt die Hauptschwierigkeit. Die Herkunft der Zellelemente, welche sich als diffuse Infiltrate im zentralen Höhlengrau finden, ist oft ungeklärt. Die Frage, ob die Plasmazellen und Polyblasten hämatogener, lymphogener oder gliogener Abstammung sind, ist umstritten. Die Zellhaufen im Grau, welche bald vereinzelter, bald zu sog. Zellgranulomen vereinigt liegen,

wie sie bei der „Encephalitis lethargica“, bei der Malariaenzephalitis (Dürck, Weingartner), vor allem bei der Fleckfieberenzephalitis (Jaffé, Ceelen) in den letzten Jahren besonders häufig beschrieben wurden, sind nach ihrer Genese unbekannt. Daher ist auch die Abtrennung der parenchymatösen „Encephalitis lethargica“ von der vaskulären „Grippeenzephalitis“ einstweilen nicht durchführbar.

Zusammenfassung.

Die Grippe ist die vielgestaltigste der akuten Infektionskrankheiten. Die Mannigfaltigkeit der Verlaufstypen erklärt sich teilweise durch die Annahme eines komplexen Virus.

Die Grippe wechselte ihren Charakter in den einzelnen Epidemien. Sie befiel in der Regel hauptsächlich den Respirationstraktus, erschien oft aber auch als eine gastrointestinale oder nervöse Krankheit.

Als nervöse Krankheit kann sie unter der Form einer Polyneuritis, Meningitis und Enzephalitis auftreten. Auch als Enzephalitis nimmt sie verschiedenartige klinische und pathologisch-anatomische Formen an. Infiziert sind während einer Grippeepidemie alle, es hängt von der persönlichen Beschaffenheit ab, wer an den inneren Organen oder wer am Nervensystem erkrankt.

Jede Enzephalitis, die sich im zentralen Höhlengrau lokalisiert, zeigt klinisch einen Wechsel von Symptomen.

Jede infektiöse Enzephalitis entsteht als „zweite Krankheit“ in Abhängigkeit von einem im Organismus weilenden Ausgangsleiden.

Die „Encephalitis epidemica“ fiel in die Zeitperiode der Grippepandemie.

Die direkte lückenlose kausale Beziehung zwischen Grippe und Enzephalitis ist ebensowenig beweisbar wie die zwischen Lues und den neurosyphilitischen Erkrankungen des Zentralnervensystems. Aber eine andere Grundkrankheit als die Grippe ist nach geschichtlichen, epidemiologischen und klinischen Erfahrungen bei der jetzigen Epidemie der Enzephalitis nicht vorhanden.

Der Name „Encephalitis lethargica“ läßt sich nicht leicht aus der Nomenklatur beseitigen. Er ist aber zu wenig umfassend. Die Bezeichnung „Encephalitis epidemica“ ist zu unbestimmt. Man sollte die Krankheit „Grippeenzephalitis“ nennen.

Literaturverzeichnis¹⁾.

1. Achard, Bull. de l'acad. de méd. 6. April 1920.
2. Aschoff, Lehrbuch der Pathologischen Anatomie.
3. Behring, Dtsch. med. Wochenschr. 1887.
4. Bernhardt und Simons, Zur Encephalitis lethargica. Neurol. Zentralbl. 1919. Nr. 22.
5. Bieling und Weichbrodt, Serologische Untersuchungen bei Grippe und Encephalitis epidemica.
6. Biermer, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 5, Abt. I.
7. Bleuler, Das autistisch-undisziplinierte Denken in der Medizin und seine Überwindung. Springer 1919.

¹⁾ Ein vollständiges Literaturverzeichnis konnte wegen der Fülle der erschienenen Arbeiten nicht gegeben werden. Es wurden nur die Arbeiten angeführt, die Verfasser selbst bei der Bearbeitung des Stoffes verwertet hat.

8. Bonhoeffer, Die Encephalitis epidemica. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 9.
9. — Berl. Ges. f. Psychiatr. u. Nervenkrankheiten. 8. März 1920.
10. Boulin, (Société médicale.) Presse méd. 1920. Nr. 88.
11. Brasher, Caldwell, Coombe. Brit. med. Journ. 14. Juni 1919.
12. Braun, Was ist Nona? Dtsch. med. Wochenschr. 1890. Nr. 13.
- 12a. Bregazzi, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1921. 72.
13. Brit. med. Journ. 1890. 1, 748. Special Correspondence „The new disease“.
14. Burckhardt, Schweiz. med. Wochenschr. 1921. Nr. 33.
15. Bychowski, Über den Verlauf und die Prognose der Encephalitis lethargica. Neurol. Zentralbl. 1921.
16. Buttenwieser, Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 51.
17. Canstatt, Handbuch der med. Klinik. 2, 1847.
18. Charrin et Roger, Sem. méd. 1889.
19. Cohn, Toby, Neurol. Zentralbl. 1920. Nr. 8.
20. Cohn und Lauber, Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 24.
21. Cords, Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 34.
22. van Crocq, Journ. de neurol. 1900.
23. Cruchet, Quarante cas d'encéphalomyélite subaigue. Soc. méd. des hôp. de Paris. 25. April 1917.
24. — New York med. Journ. Encephalitis lethargica Number. 7. August 1920.
25. Dewes, Med. Klinik. 1921. Nr. 3.
26. Dimitz, Über das plötzliche gehäufte Auftreten schwerer choreiformer Erkrankungen in Wien. Wien. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 8.
27. Doerr und Schnabel, Das Virus des Herpes febrilis und seine Beziehungen zum Virus der Encephalitis epidemica. Schweiz. med. Wochenschr. 1921. Nr. 27.
28. Dreyfuß, Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 19.
29. Dürck, Die pathologische Anatomie der Malaria. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 2.
30. Duval, Leçons sur la Physiologie du système nerveux.
31. Ebstein, Einige Bemerkungen über die sogenannte Nona. Berl. klin. Wochenschr. 1891. Nr. 41.
32. Economo, Arch. f. d. ges. Psychol. 46.
33. — Encephalitis lethargica. Wien. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 19.
34. — Die Encephalitis lethargica. Monographie. Verlag Deuticke 1918.
35. — Grippe — Encephalitis und Encephalitis lethargica. Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 15.
36. — Encephalitis und Myelitis nach Grippe. Sitzung d. Ver. f. Psychiatr. u. Neurol. in Wien. 14. Januar 1919. Wien. med. Wochenschr. 1919. Nr. 34.
37. — Ein Fall von chronischer, schubweise verlaufender Encephalitis lethargica. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 46.
38. — Zur Encephalitis lethargica. Bemerkungen zum Aufsatz von Bernhardt und Simons. Neurol. Zentralbl. 1920. Nr. 7.
39. — Die Encephalitis lethargica-Epidemie von 1920. (Hyperkinetisch-myelitische Form.) Wien. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 16, 17.
- 39a. — Über Encephalitis epidemica, ihre Behandlung und ihre Nachkrankheiten. Wien. med. Wochenschr. 1921. Nr. 30.
40. Encephalitismerkblatt des Gesundheitsamtes Bern. Wien. klin. Rundschau 1920. Nr. 14/15.
41. Faßbender, Das epidemische Auftreten der Grippe und der Encephalitis lethargica in Preußen. (Veröffentl. der Med. Verw.)
42. Fehleisen, Arch. f. klin. Chirurg. 36.
43. Fendel, Hypopituitarismus nach Gehirngrippe. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 34.
44. Forßner und Sjövall, Über die Poliomyelitis acuta samt einem Beitrag zur Neurophagienfrage. Zeitschr. f. klin. Med. 63.
45. Forster, Gesellschaft für Psychiatrie und Nervenkrankheiten. Neurol. Zentralbl. 1920. S. 284.
46. Freud, Die infantile zerebrale Lähmung. Die Geschichte der Polioencephalitis infantum. Nothnagels Handbuch.

- 46a. Freyschlag, Dtsch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 37.
47. Friedberger und Konitzer, Zur Ätiologie der derzeitigen Influenzapandemie. Med. Klinik 1919. Nr. 5.
48. Fuld, Zur Behandlung des Singultus. Berl. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 36.
49. Fürbringer, Zur Kenntnis schwerer organischer Hirnleiden im Gefolge von Influenza. Dtsch. med. Wochenschr. 1892. Nr. 3.
50. Gayet, Affection encéphalique localisée aux étages supérieurs des pédoncules cérébraux et aux couches optiques. Arch. de physiol. 1875.
51. Gelpke, Schweiz. med. Wochenschr. 1920. Nr. 37.
52. Genzel, Zur Prognose striärer Syndrome nach Enzephalitis. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 35.
53. Géronne, Zur Klinik der Encephalitis epidemica, unter besonderer Berücksichtigung der Prognose und des Blutbildes. Berl. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 49.
54. Gerstmann, Zur Kenntnis der klinischen Erscheinungstypen und zur Prognose der jetzigen Enzephalitisepidemie. Wien. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 8.
55. Graaz, Die pandemische Grippe im Jahre 1918/19 im Krankenhaus für Geburtshilfe der Stadt Charlottenburg. Inaug.-Diss. Berlin 1920.
56. Grawitz, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 110.
57. Grober und Kaden, Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 4.
58. Grosz, Zur Frage der Encephalitis lethargica. Wien. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 9.
59. — und Pappenheim, Zur Frage der durch die Grippe verursachten Nervenschädigung mit Berücksichtigung des Liquorbefundes.
60. Gruber, Ärztlicher Verein Mainz. Dtsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 36.
61. Hall, Epidemic Encephalitis. Brit. med. Journ. 1918. 26. Oktober.
- 61a. Harbitz, Über die Encephalitis lethargica. Zieglers Beiträge 1920.
62. Hart, Über Enzephalitis bei und nach der Grippe. Med. Klinik 1920. Nr. 33.
63. Henyer, (Société de neurol.) Presse méd. 1920. Nr. 91.
64. L'Hermitte, Le hoquet épidémique. Presse méd. 1920. Nr. 93.
65. Herxheimer, Über die Anatomie der Encephalitis epidemica.
66. Heß, Die Folgezustände der akuten Encephalitis epidemica. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 16.
67. Heubner, Kinderheilkunde.
68. Hildebrandt, Freiburger med. Ges. Deutsche med. Wochenschr. 1919. Nr. 40. Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 35.
69. Hilgermann, Lauxen, Shaw, Bakteriologische und klinische Untersuchungsergebnisse bei Encephalitis lethargica. Prozoen als Krankheitserreger. Med. Klinik 1920. Nr. 16.
70. Hirsch-Bonn, Berl. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 26.
71. Hirsch-Heidelberg, Albert, Ein Fall von Encephalitis lethargica im Säuglingsalter. Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 15.
72. Hoestermann, Zur Frage der epidemisch auftretenden Enzephalitis. Dtsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 26.
73. Högler, Grippeenzephalitis und Encephalitis lethargica. Wien. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 17.
- 73a. Holthausen-Hopmann, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1921. 72.
74. Homén, Experimentelle und pathologische Beiträge zur Kenntnis der infektiös-toxischen, nichteiterigen Enzephalitis. Arbeiten aus d. pathologischen Institut Helsingfors.
75. Honigmann, Zur Kenntnis der Enzephalitis. Fortschr. d. Med. 1903. Nr. 7.
76. Hübschmann, Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 32.
77. v. Jacksch, Kongreß f. inn. Med. Dresden. 1920.
- 77a. v. Jacksch-Wartenhorst, Über Grippe und Enzephalitis. Med. Klinik 1920. Nr. 23.
78. Jaffé, Zur pathologischen Anatomie des Fleckfiebers. Med. Klinik 1918. Nr. 9, 22, 23, 49.
79. — Pathologisch-anatomische Untersuchungen über Encephalitis lethargica. Med. Klinik. 1920. Nr. 39.
80. Janecke, Dtsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 50.
81. Jastrowitz, Influenzasammelwerk 1889/90. Psychosen.

82. Ibrahim, Die Krankheiten des Nervensystems im Lehrbuch der Kinderheilkunde von Feer.
83. Jeanselme, Bull. de l'acad. de méd. 6. April 1920.
84. Kayser-Petersen, Berl. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 27. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 36. Nr. 17.
85. Kaznelson, Verein der Ärzte Prags. Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 14.
86. Kempner und Pollack, Die Wirkung des Botulismustoxins auf die Nervenzellen. Dtsch. med. Wochenschr. 1897.
87. Klebs, Deutsche med. Wochenschr. 1890. Nr. 14.
88. Kohlschütter, Inaug.-Diss. 1862.
89. Krambach, Restzustände nach Enzephalitis. Berl. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 35.
90. Krannhals, Zur Kasuistik meningitisähnlicher Krankheitsfälle (Pseudomeningitis). Arch. f. klin. Med. 1895. Heft 1.
91. Kraus, Störungen des Stoffwechsels (Beri-Beri). (Mehring-Krehl). Lehrbuch d. inn. Med.
92. Krause, Zur Kenntnis der westfälischen Epidemie von akuter Kinderlähmung. Dtsch. med. Wochenschr. 1909, 1910.
93. Krehl, Pathologische Physiologie.
94. Kuhn, Philalethes, Die Geschichte der Schlafkrankheit in Kamerun und ihre Lehren. Habilitationsschrift 1916.
95. Langendorf, Kongreß f. inn. Med. Dresden 1920.
96. Leichtenstern, Mitteilungen über die Influenzaepidemie in Köln. Dtsch. med. Wochenschr. 1890. Nr. 22, 23, 24.
97. Leiner, Encephalitis lethargica. A study of its clinical aspects. New York med. Journ. Encephalitis lethargica Number. 7. August 1920.
98. Levaditi et Harvier, Presse méd. 1920.
99. Lewandowski, Praktische Neurologie für Ärzte. 1919.
100. Leyden und Guttmann, Die Influenzaepidemie 1889/90.
- 100a. Lignac, Kann die pathologische Schläfrigkeit auch als Herdsymptom aufgefaßt werden? Berl. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 17.
101. Loewe und Strauß, Etiology of epidemic encephalitis. Studies in epidemic encephalitis. Experimental studies in encephalitis lethargica. Proc. of the New York pathol. soc. (U. n. A.) 20.
102. Logre, (Société de neurol.) Presse méd. 1920. Nr. 91.
103. Luzzatto et Rietti, Contributo all' anatomia pathologica dell' encefalite letargica. Arch. ital. di biol. 1921.
104. — Ricerche sulla deviazione del complemento nell' encefalite letargica. Giorn. di clin. med. 1921.
105. Manteufel, Berl. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 39.
106. Marinesco, Bull. de l'acad. de méd. 16. März 1920.
107. — Sur les lésions fines des cellules nerveuses. Presse méd. 2. Juni 1910.
108. — Lésions des centres nerveux produites par le toxine du bacillus botulinus. Presse méd. 1897.
109. Massary, Gesellschaft der Ärzte in Wien. Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 13.
110. Matthes, Differentialdiagnose innerer Krankheiten.
111. Mauthner, Zur Pathologie und Physiologie des Schlafes nebst Bemerkungen über die Nona. Wien. med. Wochenschr. 1890. Nr. 23—28.
112. Melland, Epidemic Polioencephalitis. So-called epidemic Botulism. Brit. med. Journ. 1918. 18. u. 25. Mai.
113. Mewes, Berl. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 46.
114. Meyer, Beitrag zur Encephalitis epidemica. Neurol. Zentralbl. 1921.
115. Mittasch, Med. Klinik. 1921. Nr. 5.
116. Moritz, Über Encephalitis epidemica. Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 25.
117. Moszeik, Med. Klinik. 1920. Nr. 34.
118. Müller, Friedrich, Über zerebrale Störungen nach Influenza. Berl. klin. Wochenschr. 1890. Nr. 37.
119. Naef, Klinisches über die endemische Enzephalitis. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 36.
120. Nauwerck, Influenza und Enzephalitis. Deutsch. med. Wochenschr. 1895. Nr. 25.

121. Netter, (Société médicale.) Presse méd. 1920. Nr. 90.
122. — L'encéphalite léthargique. Presse méd. 1920.
123. Neuda, Über eine Beziehung der Grippe zur Lues. Wien. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 36.
124. Nißl, Histologische und histopathologische Arbeiten. 1.
125. Nocht und Mayer, Trypanosomen als Krankheitserreger. Handbuch d. pathol. Mikroorganismen.
126. Nonne, Zum Kapitel der epidemisch auftretenden Bulbärmyelitis und Enzephalitis des Hirnstammes.
127. Oberndörfer, Über die Encephalitis lethargica und ihre Pathologie. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 36.
128. Oehmig, Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 23.
129. Olitsky und Gates, Journ. of the Americ. med. assoc. 74, 1920.
130. Oppenheim und Cassirer, Die Enzephalitis. Nothnagels Handbuch. 9.
131. Paleani, Riforma med. 1920. Ref. Med. Klinik 1920. Nr. 42.
132. Paraf, (Société médicale.) Presse méd. 1920. Nr. 90.
133. Pfannenstiel und Sjövall, Einige Worte über Encephalitis lethargica. Vortrag in der Ärztesgesellschaft in Lund. (Amtliche Meldung.)
134. Pfaundler, Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 36.
135. Popper, Striäre Symptome bei Grippeenzephalitis. Neurol. Zentralbl. 1921.
136. Recky, Journ. of the Americ. med. assoc. 1920. Nr. 11.
- 136a. Rehn, Elektrophysiologie krankhaft veränderter menschlicher Muskeln. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 44.
137. Reichsgesundheitsamt, Arbeiten aus dem. Die Influenzaepidemie des Winters 1889/90 im Deutschen Reiche.
138. 1896. Die Influenzaepidemie des Winters 1893/94 im Deutschen Reiche.
139. Reich, Über die Schlafkrankheit. Schweiz. med. Wochenschr. 1920. Nr. 11.
140. Reinhart-Kiel, Dtsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 19.
141. Reinhard, Sitzung d. med. Ges. Leipzig 5. August 1919.
142. Report of the local government board 1918—1919. Encephalitis lethargica. Mac Nalty.
143. Rietti, Paralisi del muscolo grande dentato. Riv. crit. di clin. med. 1921.
144. Röbke, Innere Krankheitsursachen aus Aschoffs Lehrbuch der Pathologischen Anatomie.
145. — Sitzung d. med. Ges. Jena. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 5.
146. Rozankowski, Beitrag zur Kasuistik der Encephalitis lethargica. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 22.
147. Sahli, Über die Influenza. Korrespbl. Schweiz. Ärzte. 1919. Nr. 1.
148. Sainton, L'encéphalite léthargique. Presse méd. 1918. 23. September.
149. Sand, René, La neuronophagie. Mém. couronnés publiés par l'acad. de méd. de Belgique. 1906.
150. Sarbo, Neurol. Zentralbl. 1920.
151. Schleich, Schmerzlose Operationen. 1896.
152. — Von der Seele. 1910.
153. Schmaus, Beiträge z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 37.
154. Schröder, Enzephalitis und Myelitis. Monatsschr. f. Psychol. u. Neurol. 1918. S. 146.
155. — Einführung in die Histologie und Histopathologie des Nervensystems. 1920.
156. Schultze-Göttingen, Über Paralysis agitans-ähnliche Krankheitsbilder durch Encephalitis epidemica. Berl. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 11.
157. Sicard, (Société médicale.) Presse méd. 1920. Nr. 90.
158. Siemerling, Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 22.
159. Simons, Berl. Ges. f. Psychol. 8. März 1920.
160. Sittmann, Ärztlicher Verein München. Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 10.
161. Speidel, Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 22.
162. — Grippe und Enzephalitis. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 34.
163. Stadelmann, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenleiden. 1900.
164. Staehelin, Über Encephalomyelitis epidemica. Schweiz. med. Wochenschr. 1920. Nr. 11.

165. Stern, Die Pathologie der sogenannten Encephalitis lethargica. Arch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. **61**.
166. — Über das Salbengesicht bei epidemischer Enzephalitis. Neurol. Zentralbl. 1921.
167. Straßberg, Grippe und Lues. Wien. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 36.
168. Strümpell, Beobachtungen über ausgebreitete Anästhesien und deren Folgen für die willkürliche Bewegung und das Bewußtsein. Arch. f. klin. Med. 1878.
169. — Über Encephalitis epidemica. Dtsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 26.
170. Tiliny, Zur Kasuistik der Enzephalomyelitis disseminata. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 4.
171. Tobler, Pathologische Beiträge zur Encephalitis lethargica. Schweiz. med. Wochenschr. 1920. Nr. 23/24.
172. Tranjen, Die sogenannte Nona. Berl. klin. Wochenschr. 1890. Nr. 22.
173. Treupel, Über chronische Grippe. Dtsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 42.
174. Trömmner, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1910.
175. Unger und Rosenberg, Acta med. scandinav. **62**.
176. — Über Mesencephalitis epidemica. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 10.
177. Urbantschitsch, Wien. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 8.
178. Verein deutscher Ärzte in Prag. Sitzung vom 6. Februar 1920. Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 14.
179. Verworn, Die Mechanik des Geisteslebens. (Aus Natur und Geisteswelt.)
180. Villinger, Konstitutionelle Disposition zur Encephalitis epidemica. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 29.
181. Wallgren, Dtsch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 36.
182. Wandel, Sitzung d. med. Ges. Leipzig 5. August 1919.
183. Wartenberg, Zur Kasuistik der Enzephalomyelitis nach Grippe. Med. Klinik. 1920. Nr. 48.
184. Wechselmann und Bielschowsky, Thrombose der Vena magna Galeni als Grundlage von Salvarsantodesfällen. Dermatol. Wochenschr. 1919.
185. Wechsler, The symptoms of epidemic encephalitis structurally and functionally considered. New York med. Journ. Encephalitis lethargica Number. 7. August 1920.
186. Weichardt, W., Über Ermüdungsstoffe. Handb. d. pathogenen Mikroorganismen. Aufl. 2. 2. S. 1499.
187. — Über die Wirkung gewisser parenteral entstehender Eiweißspaltprodukte. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1914. 7. H. 4/5. S. 586.
188. Westenhoeffer, Ergebnisse der oberschlesischen Genickstarre. Klinisches Jahrbuch. 18. 1906.
189. Wichern, Klinische Beiträge zur Kenntnis der Hirnaneurysmen. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **44**.
190. Wickman, Weitere Studien über Poliomyelitis acuta. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1910.
191. v. Wiesner, Streptococcus pleomorphus und die sogenannte spanische Grippe. Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 42.
192. — Die Ätiologie der Encephalitis lethargica. Wien. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 30.
193. Wollenberg, Die progressive Paralyse im Lehrbuch von Binswanger.
194. Zweigenthal, Zur Symptomatologie der Encephalitis epidemica im Kindesalter. Med. Klinik 1920. Nr. 44.

VII. Die Serodiagnostik der Syphilis im Lichte der neueren Forschung.

Von

Traugott Baumgärtel-München.

Kritisch-historische Vorbemerkungen.

Mit der Einführung des tierexperimentellen Immunisierungsversuches durch Pasteur (1880) und den weiteren Untersuchungen von Behring (1890), Koch (1891) und Ehrlich (1891) über die Spezifität der Bakterienwirkung im Tierkörper eröffnete sich der Mikrobiologie das bis dahin noch völlig unerschlossene Gebiet der experimentellen Immunitätsforschung. Bahnbrechend wirkten auf dem neuentdeckten Arbeitsfeld die klassischen Experimentalstudien von Behring, Pfeiffer, Gruber und Kraus; sie führten zur Auffindung der Antitoxine (Behring 1890), der Bakteriolyse (Pfeiffer 1894), der Agglutinine (Gruber 1896), der Präzipitine (Kraus 1897) und schufen damit die erste wissenschaftlich exakte Grundlage unserer heutigen Kultur- und Serodiagnostik der Infektionskrankheiten. Mühevollster Kleinarbeit zahlreicher Forscher hat es natürlich bedurft, um die mit jenen Entdeckungen vorgezeichneten Wege auszubauen und dieselben auch für den im Dienste der Seuchenbekämpfung praktisch tätigen Diagnostiker gangbar zu machen. Die ungeahnte Fülle des hier gewonnenen Tatsachenmaterials wurde zur Fundgrube der verwickelten Immunitätsprobleme, welche in den scharfsinnigen Arbeitshypothesen Ehrlichs festgelegt wurden und der weiteren serologischen Forschung als theoretische Grundlage große Dienste geleistet haben.

In diese historisch denkwürdige Epoche der Immunitätswissenschaft fallen auch die ersten Tastversuche zur mikrobiologischen Erforschung der Syphilis. Nach der Begründung der experimentellen Affensyphilis durch Metschnikoff und Roux (1903—1905) und der Entdeckung des Syphiliserregers durch Schaudinn (1905) versuchten im Jahre 1906 Wassermann, Neißer und Bruck im Serum experimentell infizierter Affen spezifische Luesantikörper nachzuweisen. In engster Anlehnung an den Ideengang Ehrlichs über die spezifische Wechselwirkung zwischen Antigen und Antikörper glaubten die genannten Forscher mit Hilfe von Spirochätenantigenen eine immunbiologische Seroreaktion aufdecken zu können. Da Wassermann und seinen beiden Mitarbeitern wegen der unüberwindlichen Züchtungsschwierigkeiten der Syphilis-spirochäten eine Pallidareinkultur als das hierzu unbedingt erforderliche Antigen

aber nicht zur Verfügung stand, waren sie auf die Verwendung von Spirochätenextrakten, d. h. von wässrigen Auszügen spirochätenhaltiger Organe angewiesen. Aus diesem Grunde wählte Wassermann als Versuchsprinzip die von Bordet und Gengou (1901) angegebene Komplementablenkungsmethode, welche nach früheren Untersuchungen von Wassermann und Bruck (1905) über den serologischen Nachweis von Tuberkulose und Meningitis cerebrospinalis auch mit Bakterienextrakten zuverlässige Resultate liefert.

Wassermann hat den vorbeschriebenen Arbeitsplan entworfen, und es ist das Verdienst Brucks, in mühevollen Voruntersuchungen die zahlreichen methodologischen Schwierigkeiten seiner Durchführung überwunden zu haben. Denn abgesehen von der versuchstechnischen Ausarbeitung und der praktischen Erprobung einer an und für sich zunächst überhaupt nur vermuteten Immunitätsreaktion, handelte es sich bei den Experimentalstudien Wassermanns und seiner Mitarbeiter vorerst um die Auffindung eines geeigneten Antigens, das überdies einem bis heute unzüchtbaren, zu den Protozoen gehörenden Infektionserreger entstammen mußte. Die vielfach in der Literatur verbreitete Ansicht, daß Wassermann, Neißer und Bruck lediglich die Bordet-Gengousche Alexinbindungsmethode auf die Syphilis „angewendet“ hätten, widerspricht daher völlig dem tatsächlichen Sachverhalt. Die Entdeckung Wassermanns und seiner Mitarbeiter, die mit Recht den Namen der deutschen Forscher trägt, gehört unzweifelhaft zu den größten Leistungen auf dem Gebiete der experimentellen Serologie, wären wir doch ohne die „Wassermannsche Reaktion“ (WaR) tatsächlich nicht in der Lage, eine so verheerende Volksseuche wie die der Syphilis seit so vielen Jahren serologisch diagnostizieren zu können.

Wie bereits gesagt, zielten die anfänglichen Vorversuche Wassermanns und seiner Mitarbeiter auf die Gewinnung eines wirksamen Spirochätenextraktes. Wassermann, Neißer und Bruck extrahierten zu diesem Zweck die Organe hereditär-syphilitischer Kinder und Föten, die Plazenten sekundär-syphilitischer Mütter, ferner Primäraffekte und Condylomata lata sowie Knochenmark und Organe syphilitischer Affen und fanden, daß diese Extrakte in Verbindung mit dem Serum von Affen, welche mit dem Blut von sekundär-syphilitischen Menschen oder mit Extrakten aus primär-syphilitischen Bubonen, Condylomata lata, Organen oder Knochenmark hereditär-syphilitischer Kinder und Föten oder mit Organ- und Knochenmarksextrakten von syphilitischen Affen infiziert waren, das Komplement eines frischen aktiven Meerschweinchen-serums zu binden vermochten. Dagegen blieb die Komplementbindung aus, wenn die Luesextrakte mit normalem Affenserum oder die Extrakte normaler Organe mit syphilitischem Affenserum vermischt wurden. Diese Feststellungen bilden die erste experimentelle Grundlage unserer heutigen Serodiagnostik der Syphilis.

Es ist bekannt, in welch raschem Siegeslauf sich die auf Grund dieser Tatsachen aufgebaute Wassermannsche Reaktion die serologischen Laboratorien der ganzen Welt erobert und in millionenfacher Ausföhrung sich als Standardmethode bewährt und bis heute erhalten hat. Betrafen die ersten Mitteilungen in der Literatur über ihre praktisch-diagnostische Verwertbarkeit vorwiegend statistische Erhebungen an einem fachärztlich gesichteten Krankenmaterial der verschiedensten klinischen Formen und Stadien der Syphilis, so mehrten

sich auch bald die Stimmen, welche auf Grund von Wassermannschen Untersuchungen die bis dahin noch unbekannte Beziehung zwischen Syphilis und verschiedenen schwersten Organerkrankungen vertraten. In Gemeinschaft mit Plaut deckte Wassermann selbst (1906) den Zusammenhang zwischen Lues und gewissen Gehirn- und Rückenmarksleiden auf und legte damit den ersten Grundstein zur experimentellen Tabes- und Paralyseforschung. Um diese Zeit der geschichtlichen Entwicklung machen sich aber auch die ersten Anzeichen einer in der Folgezeit immer stärker werdenden Opposition bemerkbar. Der Kampf begann mit einer Reihe von Abänderungsvorschlägen der Versuchstechnik, welche aber ebenso wie alle späterhin empfohlenen Neuerungen — abgesehen von den interessanten Untersuchungen Kaups über die quantitative Messung der Komplementbindung bei Syphilis — keine wesentliche Verbesserung der Originalmethode bedeuten. Tiefgreifender war demgegenüber die experimentell begründete Kritik an der immunbiologischen Spezifität der Wassermannschen Reaktion, deren theoretische Ergründung seit dieser Zeit zum Gegenstand zahlreicher serologischer Experimentalarbeiten gewählt worden ist, welche ihrerseits wichtige Resultate für die Theorie und Praxis der Serodiagnostik der Syphilis gezeitigt haben.

Experimentalarbeiten zur Theorie und Praxis der serologischen Syphilisdiagnostik.

Ursprünglich hielten Wassermann, Neißer und Bruck ihre Komplementbindungsmethode bei Syphilis, die Wassermannsche Reaktion, für eine spezifische Antigen-Antikörperreaktion, indem sie glaubten, einen immunbiologischen Bindungsvorgang zwischen den im Organextrakt enthaltenen, proteidartigen Zerfallsprodukten der Syphilispirochäten und den im syphilitischen Serum vermuteten Luesantikörpern entdeckt zu haben. Diese Annahme hat sich jedoch nicht bestätigt. Nach Landsteiner, Müller und Pötzl (12. Dezember 1907), Porges und Meier (16. Dezember 1907) sowie Levaditi und Yamanouchi (21. Dezember 1907) reagieren Luesserum auch mit den alkoholischen Extrakten normaler Tierorgane (z. B. Meerschweinchenherzen), nach weiteren Untersuchungen sogar mit Emulsionen von Lezithin (Porges und Meier), Cholesterin (Levaditi und Yamanouchi) und einer Reihe anderer tierischer wie pflanzlicher Organlipoide. War auf diese Weise die unbedingte Notwendigkeit der spezifischen Eiweißnatur der wirksamen Extraktbestandteile widerlegt, so erwies sich auch die Annahme als unhaltbar, daß die wirksamen Reaktionskörper des mit der Wassermannschen Reaktion positiv reagierenden Serums unbedingt spezifische Spirochätenantikörper sein müssen. Es zeigte sich nämlich, daß auch im Verlauf von einigen sicher nichtluetischen Erkrankungen (Skarlatina, Frambösia, Lepra, Malaria, Tuberkulose u. a.) und auch bei normalen Menschenseren (z. B. nach Veronal-, Morphium-, Skopolamin-, Äthernarkose) sowie bei normalen Tierseren (z. B. Pferd, Rind, Schaf, Kaninchen u. a.) ein positiver Ausfall der Wassermannschen Reaktion beobachtet werden kann.

Angesichts dieser allgemein anerkannten Tatsachen ist die von Wassermann und seinen Mitarbeitern vertretene Antigen-Antikörpertheorie jedenfalls im Sinne unserer landläufigen Vorstellungen über Immunkörperbindung

unhaltbar. Trotzdem glaubt Wassermann aber auch heute noch, eine spezifische Immunitätsreaktion entdeckt zu haben, indem er auf Grund seiner Paralleluntersuchungen mit Extrakten aus syphilitischen und normalen Organen behauptet, daß einerseitsluetische Seren meist viel stärker mit wässerigen Lues-Leberextrakten als mit alkoholischen normalen Organextrakten reagieren und daß andererseits sicher nichtluetische Seren vorwiegend nur mit jenen unspezifischen Normalextrakten eine positive Wassermannsche Reaktion auslösen. Diese auch nach eigenen Beobachtungen nicht zu bezweifelnde Tatsache hat Wassermann auch veranlaßt, stets an der Durchführung seiner Originalmethode festzuhalten, welche ausschließlich mit sog. spezifischen Lues-Leberextrakten arbeitet. Daß nun aber trotzdem sowohl Lues-Leberextrakte mit nichtluetischen Seren als auch normale Organextrakte mit sicheren Luesseren positiv reagieren können, versuchte Wassermann¹⁾ mit der Annahme zu erklären, daß im Verlauf von Lues sowie mitunter auch bei anderen Erkrankungen zwei verschiedene Gruppen von Molekülen in den Körpersäften auftreten. Das sind nach Wassermann erstens die Moleküle der Spirochäten als das „ätiologische körperfremde Agens“, und zweitens die infolge der Wirkung der Spirochäten auf die Körperzellen auftretenden Zerfallsprodukte lipoider Natur, das „endogene aphysiologische Molekül“. Ob nun diese Zerfallsprodukte von allen möglichen Zellen geliefert werden können oder vielleicht nur von Leukozyten, speziell Lymphozyten, unter dem Einfluß der Spirochäten ist unentschieden. Wie Wassermann ausführt, wäre es mit dieser Annahme verständlich, weshalb eine Anzahl von Krankheiten wie die oben genannten mit alkoholischen Extrakten aus normalen Organen, also mit Zelllipoiden, eine ähnliche Reaktion geben wie die Lues, und zwar einfach deshalb, weil auch bei diesen Krankheiten ein Auftreten von aphysiologischen Lipoiden infolge Zellzerfalls die Bildung von lipoidabbauenden Substanzen im Serum zur Folge hat. Nach Wassermann wäre also die Reaktion mit alkoholischen Normalextrakten nichts anderes als der Nachweis lipoider Körper, wie sie beim Zellzerfall frei werden. Es wäre hiernach aber auch erklärt, weshalb der wässerige Extrakt ausluetischen Organen soviel spezifischer ist. Diese Erklärungen erblickt Wassermann darin, daß in den wässerigen Extrakt aus syphilitischen Organen natürlicherweise die Zellipoide in weit geringerer Menge übergehen als in den Alkohol, während die spezifischen, eiweißartigen Leibessubstanzen der Spirochäten ins Wasser übergehen. Die Reaktion mit einem wässerigen Extrakt würde also, abgesehen von den mitübergegangenen Organlipoiden, eine „ätiologische Reaktion“ sein, in der Mitte zwischen ihm und dem alkoholischen Normalextrakt stünde der alkoholische Extrakt aus syphilitischen Organen. Hiermit stimmt nun auch nach den Erfahrungen Wassermanns die Spezifität und Sicherheit der Reaktionsergebnisse der genannten Antigenarten in der Praxis überein. Nach dieser Auffassung würde es sich beim Zusammenwirken von Luesserum mit Luesantigen um einen Vorgang handeln, der sich — wie Wassermann annimmt — aus zwei Akten, und zwar einem physikalischen und einem chemischen zusammensetzt. Der physikalische Vorgang

¹⁾ Diese Hypothesen Wassermanns sind hier in engster Anlehnung an die Ausführungen von Wassermann und Lange, Serodiagnostik der Syphilis in Kolle-Wassermann, Handb. d. pathog. Mikroorganismen, Bd. VIII, dargestellt.

beruht nach der Ansicht Wassermanns darin, daß „im Momente der Mischung die in dem Serum enthaltenen spezifischen kolloidalen Moleküle mit den im Antigen befindlichen zusammentreten“. Dieser Vorgang hat, wie Wassermann weiterhin annimmt, aus rein physikalischen Gründen zur Folge, daß gleichzeitig vorhandenes Komplement mit an dem Komplex herantritt. Der zweite Akt besteht nach Wassermann darin, daß nun „das auf diese Art und Weise verankerte Komplement seine abbauende, fermentative Wirkung auf das in dem Komplex enthaltene Antigen ausübt“. In der Wassermannschen Reaktion wird nach dieser Hypothese nur der erste, rein physikalische Akt des Vorganges ermittelt, während wir für die zweite Phase, die chemische Wirkung des auf dem Komplex verankerten Komplements noch keine Methode besitzen. Diese Methode müßte also den fermentativen Abbau des Antigens bestimmen lassen.

Mit den vorentwickelten Anschauungen hat Wassermann versucht, sowohl den immunspezifischen Charakter seiner Seroreaktion zu wahren als auch der experimentell begründeten Tatsache des gelegentlichen positiven Reaktionsausfalls zwischen Luesextrakt und Normalserum wie zwischen Normalextrakt und Luesserum gerecht zu werden. Wassermann legt seiner Reaktion eine zweiphasige Verlaufsform zugrunde, indem er zwischen der primären Verankerung des Komplements durch die Serum-Extrakt-Verbindung und der sekundären Fermentwirkung des Komplements auf das Antigen unterscheidet. Diese letztere Annahme der fermentativen Komplementwirkung auf das ätiologisch körperfremde Agens ist natürlich rein hypothetisch und wird demzufolge von vielen Forschern bestritten. Allgemein wird dagegen die nach Wassermann primäre Serum-Extrakt-Komplementvereinigung, wie auch von Wassermann selbst, als ein lediglich physikalischer Vorgang gedeutet. Von besonderem Interesse ist für diese Auffassung die Natur der wirksamen Reaktionskörper des Serums.

Wie oben bereits angedeutet, führt Wassermann den positiven Ausfall seiner Reaktion bei Lues auf das Auftreten von Körpern zurück, welche durch die Auflösung syphilitischer Infiltrationszellen frei werden. Die Begründung dieser Hypothese erbringt Wassermann an Hand seiner einschlägigen Liquoruntersuchungen. Nach Wassermann und Plaut ist die Wassermannsche Reaktion im Liquor autochthon, d. h. die wirksamen Reaktionskörper werden an Ort und Stelle gebildet und sind völlig unabhängig von den Reaktionskörpern des Blutserums. Bei positiver Wassermannscher Reaktion im Liquor findet sich außerdem in völlig gesetzmäßiger Weise eine auffallende Vermehrung der Gesamteiweißkörper, ferner ein positiver Ausfall der Nonne-Appeltsehen Reaktion sowie die Ausfällung einer kolloidalen Goldlösung innerhalb bestimmter Verdünnungsgrenzen (Langesche Goldsolreaktion). Nach intralumbalen Salvarsaninjektionen bei Paralytikern läßt sich nun eine Steigerung sämtlicher Eiweißreaktionen und der Wassermannschen Reaktion bei gleichzeitiger Verminderung der Lymphozyten beobachten, so daß ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Lymphozytose, Eiweißvermehrung und Wassermannscher Reaktion sehr wahrscheinlich ist. Es scheint also nach diesen Versuchen nicht ausgeschlossen, daß durch Salvarsan ein Zerfall derluetischen Infiltrationszellen hervorgerufen wird und daß das gelöste Zelleiweiß die Reaktionskörper der Wassermannschen Reaktion darstellt. Wie aus weiteren

Versuchen Wassermanns hervorgeht, müßte den so gebildeten Zell-erfallsprodukten eine gewisse Spezifität für Syphilis zugesprochen werden. Während nämlich auch bei tuberkulöser Meningitis eine Vermehrung der Gesamteiweißkörper des Liquors sowie ein positiver Ausfall der Nonne-Appeltschen Reaktion und auch eine Lymphozytose beobachtet werden kann, sind die Wassermannsche und die Langesche Reaktion selbst bei hohen Eiweißwerten des Liquors stets negativ. Tatsächlich konnte nun Lange auch nachweisen, daß mit dem durch Auflösen gewaschenerluetischer Liquorlymphozyten erhaltenen Eiweiß eine positive Wassermannsche Reaktion erzielt werden kann, wohingegen die aus Tuberkuloselymphozyten gewonnenen Eiweißkörper negativ reagieren. Während Wassermann also nach wie vor an der immunspezifischen Natur des Luesambozeptors festhält, ist von verschiedenen Forschern die Autoantikörpertheorie aufgegeben und durch die Hypothese ersetzt worden, daß die wirksamen „Luesreagine“ lediglich ins Blut übergetretene, gelöste Organsubstanzen darstellen. Die Hauptstütze dieses Erklärungsversuches bildet die nicht zu bestreitende Tatsache, daß bei Verabreichung von Lipoid-solventien, wie sie die Narkotika darstellen, eine vermehrte Lipoidausschwemmung (Wolfsohn und Reicher) ins Blut beobachtet wird und hiermit vielleicht im Zusammenhang eine vorübergehend positive Wassermannsche Reaktion nach Narkose auftritt. Ferner wurde von Peritz und Takamura auf das Vorkommen von vermehrter Lipoidabstoßung in die Blutbahn während des Verlaufs der Lues hingewiesen und von Pick und Pribram festgestellt, daß die Fähigkeit eines Luesserums mit Lezithinemulsionen eine Niederschlagsbildung (Porges und Meier) hervorzurufen, durch Ätherextraktion der lipoiden Serumbestandteile beseitigt werden kann. Was nun die Herkunft der nach diesen Versuchen vermehrt im Blut auftretenden Lipoidkörper anbelangt, so glauben Weil und Braun, daß bei Syphilis ebenso wie bei anderen Erkrankungen gewisse, durch Gewebeerfall freigewordene eiweißartige Körper die Bildung von Autoantikörpern veranlassen, welche ihrerseits die für Lues unspezifischen Reaktionskörper der Wassermannschen Reaktion darstellen. Weil und Braun stützen sich dabei auf analoge Verhältnisse bei der Distomiasis der Schafe, in deren Verlauf ein Zerfall von Leberzellen auftritt und das Blutserum die Eigenschaft gewinnt, Leberzellextrakte zu präzipitieren und mit ihnen Komplement zu binden. Eine ähnliche Hypothese betreffs der Beziehung autolytischer Vorgänge zur Wassermannschen Reaktion hat Bruck aufgestellt. Anknüpfend an die Beobachtung, daß durch Narkose positive Wassermannsche Reaktion mit einem sonst negativ reagierenden Serum erzielt werden kann, und die Erfahrung, daß auch in der Agone bzw. in der Leiche (de Besche) Stoffe ins Blut übertreten, welche zusammen mit normalen Organextrakten wie Syphilisserum Komplement binden, glaubt Bruck an den direkten Übertritt von gelösten Organsubstanzen ins Blut. Nach der Bruckschen Auffassung sind also die Reaktionskörper des Serums Zellipoide und als solche den wirksamen Bestandteilen des zur Anstellung der Wassermannschen Reaktion benutzten Organextraktes verwandt. Da nun Normalseren mit größeren als laut Vorschrift eingestellten Extrakt-dosen auch positiv reagieren, könnte es sich bei dem positiven Ausfall der Wassermannschen Reaktion lediglich um eine quantitative Vermehrung der antigenwirkenden Substanzen handeln und es hiernach auch verständlich erscheinen, daß durch

Lipidsolventien, wie die Narkotika, vorübergehend bestimmte Mengen normaler Zellipoide („Normalextrakt“) in das Blut übertreten, welche sich zu den im Versuch benutzten Extraktmengen hinzuaddieren, so daß die zulässige, d. h. die mit Normalseren negativ reagierende Extraktosis überschritten wird.

Nach alledem sind die bisherigen Erklärungsversuche sowohl bezüglich der Bildungsstätte als auch der chemischen Beschaffenheit der Luesreagine nur mehr oder weniger gut begründete Hypothesen. Während Bruck die Annahme für berechtigt hält, daß es sich lediglich um autolytierte Organsubstanzen lipoider Natur handelt, sind es nach der von Wassermann sowie Weil und Braun vertretenen Auffassung gelöste Eiweißsubstanzen, welche nach Wassermann spezifische Zerfallsprodukte syphilitischer Infiltrationszellen darstellen, nach Weil und Braun als Antikörper gegen ins Blut übergetretene eiweißartige Organsubstanzen aufzufassen sind. Abgesehen von den Meinungsverschiedenheiten über die Herkunft der Luesreagine stehen sich hiernach auch die Ansichten über die lipoide (Bruck) bzw. proteidartige (Wassermann, Weil und Braun) Natur dieser Körper gegenüber. Die Frage nach der Reindarstellung dieser Serumstoffe scheint daher für die Klärung dieser verwickelten Verhältnisse nicht ohne Bedeutung zu sein.

Um die übrigens auch von Levaditi und Yamanouchi angenommene Lipoidnatur der Luesreagine zu erweisen, sind von verschiedenen Forschern Versuche angestrebt worden, um die wirksamen Lipoide des Luesserums zu extrahieren. Alle diese Versuche sind aber nach den Beobachtungen von Fürst völlig bedeutungslos, da die zur Verfügung stehenden Extraktionsmittel (Äther, Chloroform, Benzin, Ligroin) sich nach der Lipoidextraktion nicht mehr vollkommen aus der Restflüssigkeit beseitigen lassen und selbst in Spuren noch eine starke Eigenhemmung der Sera hervorrufen. Der Beweis für die Lipoidnatur des Luesambozeptors hat somit auf diese Weise bisher noch nicht erbracht werden können. Die vorliegenden experimentellen Tatsachen sprechen demgegenüber mehr für die Eiweißnatur der Luesreagine. Landsteiner und Müller fanden nämlich, daß jedes normale wieluetische Menschen Serum bei Behandlung mit kohlenensäuregashaltigem Wasser einen Globulinniederschlag liefert, welcher aufgelöst in physiologischer Kochsalzlösung eine positive Wassermannsche Reaktion gibt. Den gleichen Befund erhoben Groß und Volk sowie Bauer und Hirsch an mittels Serumdialyse gewonnenen Globulinniederschlägen. Wie Friedemann durch quantitative Aussalzungsversuche mittels Ammoniumsulfat an normalen wieluetischen Menschen- und normalen Tierseren nachweisen konnte, sind die fraglichen Reaktionskörper in der Euglobulinfraktion eines jeden Serums enthalten, aber nur im Luesserum anti-komplementär wirksam, da sie im Normalserum durch den von Friedemann angenommenen Antagonismus zwischen Serumglobulin und Serumalbumin gehemmt sind. Nach den Versuchen von Friedemann wird nämlich die durch Normalglobuline bedingte Wassermannsche Reaktion durch die Albumine des Normal- wie Luesserums aufgehoben. Friedemann glaubt demzufolge im Luesserum eine Störung des normalen Globulin-Albumingleichgewichtes annehmen zu können und führt das Zustandekommen der positiven Wassermannschen Reaktion auf eine Bindung zwischen Extraktlipoiden und labilen Serumweißkörpern, den Euglobulinen, zurück. Die gleiche Ansicht ist von

P. Schmidt geäußert worden, welcher die Untersuchungsergebnisse Friedemanns bestätigte und nachweisen konnte, daß die wirksamen Serumglobuline mittels Berkefeldfilterpassage jedem Luesserum entzogen werden können. Auch nach Herzfeld und Klinger handelt es sich bei der Wassermannschen Reaktion um die Bildung grober disperser Komplexe, welche durch die gegenseitige Absorption von Extrakt emulsion und den starken absorptionsfähigen Globulinen des syphilitischen Serums zustande kommt. Wie Herzfeld und Klinger ausführen, findet diese Absorption wohl auf Grund von chemischen Affinitäten statt, die der Extrakt (Lipoid mit Eiweiß- und Lipoidabbauprodukten) zu Eiweißteilchen sowohl positiver wie negativer Seren hat. Mit Antikörpern haben diese Globuline nach Herzfeld und Klinger nichts zu tun; sind auch sonst nicht durch einen besonderen chemischen Bau, sondern lediglich durch ihre physikalisch-chemischen Eigenschaften charakterisiert. Das Phänomen einer Komplementbindung durch Lipoidextrakte wird daher auch öfters im nichtluetischen Serum, je nach Art und Menge des Extraktes sowie je nach dem Labilitätszustand der Globuline (z. B. nach der Isolierung von den Albuminen mittels Kohlensäuregas, Ammoniumsulfat usw.), ja auch schon physiologischerweise bei manchen Tierseren angetroffen. Von verschiedenen Untersuchern, welche neuerdings die Lipoidnatur der Luesreagine behaupten (Mandelbaum u. a.), ist den angeführten Globulinfällungsversuchen entgegengehalten worden, daß die auf diese Weise gewonnenen Globulinfraktionen keineswegs die gesuchten Reaktionskörper selbst darstellen, sondern diese letzteren, nach jenen Autoren Lipoide, bei der Entstehung des Niederschlages nur mechanisch mitgerissen haben und demzufolge die Luesreagine, mit denen sie an sich gar nichts zu tun haben, lediglich vortäuschen. Diese Ansicht scheint durch die Tatsache gestützt zu werden, daß es tatsächlich stark positiv reagierende Luesserer gibt, welche auch nach Beseitigung der leicht fällbaren Euglobulinfraktion eine noch mehr oder weniger stark positive Wassermannsche Reaktion geben. Aber abgesehen davon, daß nun auch schon Normalseren eine antikomplementär wirkende Eiweißfraktion liefern, müssen derartige Versuche jedenfalls in der bisherigen Anordnung deshalb als nicht einwandfrei zurückgewiesen werden, weil mit der jetzigen Technik eine vollständige Ausfällung der Serumglobuline nicht erzielt werden kann. Wenn beispielsweise Mandelbaum 1,0 ccm eines frischen komplementhaltigen Serums mit 4,0 ccm destillierten Wassers verdünnt, Kohlensäuregas durchleitet und die ausgeflockten Serumglobuline durch scharfes Zentrifugieren von der Restflüssigkeit trennt, so wird diese selbstverständlich nach wie vor eine positive Wassermannsche Reaktion zeigen, da ja nur ein Teil, und zwar nur die leicht flockbare Fraktion der Serumglobuline ausgefällt wurde. Setzt man nämlich 2 bis 3 ccm destillierten Wassers zu der Restflüssigkeit, so tritt sofort eine starke Trübung auf, welche ebenfalls aus antikomplementärwirkenden Globulinen besteht. Überdies konnte Baumgärtel in Erweiterung der Versuche von P. Schmidt nachweisen, daß ein Luesserum, welchem mittels Berkefeldfiltration die komplementbindenden Substanzen genommen sind, bei Kohlensäuregasbehandlung einen antikomplementär wirkenden Globulinniederschlag liefert. Das gleiche gilt für die nach Serumfiltration durchgeführten Aussalzungsversuche mittels Ammoniumsulfat, sowie für die Globulinfällung im Dialysierversuch wie mittels $n_{/300}$ -Salzsäure. Hier wie dort wirken offenbar die Globuline

antikomplementär und nicht, wie jene Autoren annehmen, die etwa im Niederschlag mitgerissenen Lipoidsubstanzen.

Unter den vorentwickelten Gesichtspunkten über die Natur der beim Zustandekommen der Wassermannschen Reaktion beteiligten Antigen- und Serums-substanzen verdient die weitere Frage nach dem Ablauf des eigentlichen Bindungsvorganges zwischen Extrakt, Serum und Komplement besondere Beantwortung, denn es scheint nach allen bisherigen Erfahrungen wohl kaum berechtigt, die immunbiologische Spezifität einer primären Komplementverankerung und einer sekundären Komplementwirkung anzunehmen. Wie eingangs geschildert, waren Wassermann, Neißer und Bruck bei ihren ersten Versuchen von der Vorstellung ausgegangen, daß der immunisatorisch gebildete Luesambozeptor die Wirkung des Komplements auf die proteidartige Spirochätensubstanz vermittelt. Im Sinne der Ehrlichschen Ambozeptortheorie unterschied somit Wassermann am Luesambozeptor zwei Aviditäten der Antikörperwirkung, d. h. eine sog. zytophile Gruppe, welche mit der Antigen-substanz in Verbindung tritt und zweitens einen komplementophilen Apparat, welcher mit dem Komplement zu reagieren vermag. Nach der Ehrlichschen Auffassung über die strukturechemischen Beziehungen zwischen Rezeptor und Ambozeptor folgerten Wassermann und seine Mitarbeiter dementsprechend auch auf die biochemische Rezeptorenspezifität zwischen Luesantikörper und Luesantigen. Sie glaubten, eine immunochemische, d. h. eine spezifische Komplementbindungsmethode gefunden zu haben. Mit der Entdeckung der Alkohol-löslichkeit des syphilitischen Antigens und der weiteren Tatsache, daß auch normale Organextrakte ein brauchbares Antigen liefern, ist aber auch diese Annahme offenbar ebenso unhaltbar wie die von Wassermann angenommene Immunspezifität der wirksamen Reaktionskörper des Serums und des Extraktes.

Wie oben bereits erwähnt, hat Wassermann diese theoretischen Schwierigkeiten allerdings durch die Hypothese zu umgehen versucht, daß er neben der eigentlichen immunbiologischen Reaktion zwischen Luesantigen und Luesambozeptor einen für Lues unspezifischen Bindungsvorgang zwischen Extraktlipoid und Serumlipoid annimmt. Zur Erklärung dieser Lipoidreaktion hat Wassermann weiterhin seinen in Gemeinschaft mit Citron entwickelten Antikörperbegriff auch auf die mit Gewebezzerfall und dem Übertritt der Zellerfallsprodukte in die Blutbahn verbundenen Infektionskrankheiten anzuwenden versucht und dementsprechend angenommen, daß jene für Lues unspezifischen Serumlipide als Antikörper im weiteren Sinne, d. h. als Substanzen aufzufassen sind, welche körperfremde wie aphysiologische, körpereigene Moleküle abbauen können. Wassermann glaubt also, daß gegen die im Verlauf der syphilitischen Infektion durch Gewebezzerfall freigewordenen und ins Blut übergetretenen Zelllipide lipoidabbauende Substanzen, sog. Lipoidantikörper, gebildet werden. Die nach Wassermann immunochemische Vereinigung dieser Lipoidantikörper mit den Organlipiden des zur Wassermannschen Reaktion benutzten Organextraktes hat nach Wassermann ebenso wie die von ihm angenommene immunochemische Bindung zwischen Spirochäteneiweiß und spezifischem Spirochätenantikörper aus rein physikalischen Gründen eine Verankerung des Komplements zur Folge. Das auf

diese Weise gebundene Komplement vermittelt nach der Hypothese Wassermanns die antigenabbauende Funktion des Serumantikörpers. Im Sinne der Experimentalstudien Ehrlichs und Morgenroths über den Mechanismus der Ambozeptor-Komplementwirkung wird also nach Wassermann mit der Bindung sowohl des Organlipoids mit dem homologen Lipoidantikörper als auch des Spirochätenproteids mit dem spezifischen Luesantikörper die Avidität dieser Komplexe zum Komplement derart gesteigert, daß auch das Komplement zu jenen nach Wassermann immunspezifischen Antigen-Antikörperverbindungen in eine innige Beziehung tritt und auf diese Weise zur lytischen Wirkung gelangt. Mit einer solchen spezifischen Komplementverankerung tritt nun, wie Bordet nachweisen konnte, nicht nur die lytische Komplementfunktion auf die ambozeptorbeladene Antigensubstanz in Kraft, sondern es zeigt sich auch, daß das komplettierende Meerschweinchenserum sämtlicher Komplementfunktionen beraubt ist, d. h. auch den mit homologem Ambozeptor beladenen Erythrozyten („hämolytisches System“) gegenüber wirkungslos geworden ist. Die von Wassermann als „chemische“ Phase seiner Reaktion angesprochene lytische Komplementfunktion auf das Spirochäteneiweiß bildet somit in der Wassermannschen Reaktion, wie oben bereits angedeutet, nicht den Indikator für den Ablauf der Serumextraktvereinigung; dieser letztere Vorgang zeigt sich vielmehr durch den hiermit parallel verlaufenden Komplementverbrauch an, welcher bei der Wassermannschen Reaktion in sinnfälliger Weise durch das Ausbleiben der Blutkörperchenlösung zur Geltung kommt. Nach der Ansicht Wassermanns bildet also das Ausbleiben der Hämolyse den indirekten Indikator für die immunbiologische lytische Komplementfunktion, welche den Abbau des mit spezifischem Luesambozeptor beladenen Syphilisantigens zur Folge hat. Mit dieser Auffassung reiht Wassermann seine Luesreaktion den übrigen Antigen-Antikörperreaktionen an, welchen die indirekte Methode der Komplementbindung zum Nachweis von Antikörpern (Bordet-Gengou) bzw. von Antigenen Neißer und Sachs) zugrunde liegt.

Die kritische Beleuchtung der Wassermannschen Hypothesen läßt hier nach auch bezüglich der Verankerung des Komplements und seiner Wirkung bei der Wassermannschen Reaktion keinen Zweifel darüber aufkommen, daß auch in dieser Hinsicht von Wassermann die Spezifitätstheorie verfochten wird. Denn, wenn oben auseinandergesetzt wurde, daß Wassermann die Bindung des Komplements an den Serumextraktkomplex aus rein physikalischen Gründen erfolgen läßt, so bezieht sich diese Auffassung Wassermanns lediglich auf den Bindungsvorgang an sich, nicht aber auf die innere immunochemische Beziehung des Komplements zum Serumextraktkomplex oder gar auf den Verbrauch des Komplements und das hierdurch bedingte Ausbleiben der Blutkörperchenlösung. Auch bei streng immunspezifischen Komplementbindungsreaktionen dürfte nach unseren heutigen Vorstellungen der Bindungsvorgang des Komplements an sich rein physikalischer Natur sein, die Beziehung des so verankerten Komplements zum Antigen-Antikörperkomplex wie die Wirkung des Komplements auf das Antigen aber immunochemischen Charakters sein. Wie nochmals ausdrücklich hervorgehoben sei, unterscheidet Wassermann bei seiner Luesreaktion zwischen der immunspezifischen Bindung des Extraktlipoids mit dem Lipoidantikörper des Serums und der immunspezifischen Bindung des Spirochätenproteids mit dem Lues-

proteidantikörper. Im ersten Falle tritt nach Wassermann das Komplement an den Lipoidkomplex, im zweiten an den Eiweißkomplex, dessen als Antigen wirkender Extraktbestandteil in beiden Fällen durch das Komplement im Sinne einer spezifischen Immunitätsreaktion abgebaut wird. Der Verankerungsvorgang des Komplements an sich erfolgt auch bei diesen Bindungen wie bei allen übrigen Komplementablenkungserscheinungen aus noch unbekanntem physikalischen Gründen.

Abgesehen von den Hypothesen von Manwaring, Kiß und Peritz, welche wohl nur noch ein historisches Interesse beanspruchen können, verdient in diesem Zusammenhang zunächst noch die von Citron entwickelte Anschauung erwähnt zu werden. Während Manwaring eine fermentative Zerstörung des Komplements und Kiß eine Komplementvergiftung durch die Mischung von Luesextrakt und Luesserum annimmt, wird nach Peritz der Komplementschwund durch eine vorhergegangene Wechselwirkung zwischen Syphilistoxinen im Serum und dem Lezithin im Organextrakt hervorgerufen. Wie Peritz ausführt, ist der Ausfall der Wassermannschen Reaktion lediglich von dem jeweiligen Mischungsverhältnis zwischen Syphilistoxin und Extraktlezithin abhängig. Überwiegt das Toxin, so verbindet sich *in vitro* das überschüssige Toxin mit dem Lezithin des Organextraktes und die Reaktion fällt positiv aus; sie wird dagegen negativ, wenn das Extraktlezithin im Vergleich zum Syphilistoxin im Überschuß vorhanden ist. Auch Citron stützt sich bei seiner Hypothese auf die Beziehung des Lezithins zur Wassermannschen Reaktion. Wie schon erwähnt, haben Porges und Meier nachgewiesen, daß Emulsionen von Lezithin wie die auch anderer Kolloide an Stelle des Organextraktes als Antigen benutzt werden können und gelegentlich mit Luesseren sogar eine optisch wahrnehmbare Ausflockung hervorgerufen. Ferner wollen Citron und Reicher gefunden haben, daß Syphilitikerserum im Gegensatz zu Normalserum Lezithin aufspaltet; auch Bergel glaubt wegen des Hervortretens lymphatischer Symptome bei Lues an einen inneren Zusammenhang zwischen Wassermannscher Reaktion und Fettspaltung. Mit Rücksicht auf diese, allerdings experimentell noch wenig gestützten Anschauungen und im weiteren Hinblick auf die Beziehungen der luetischen Krankheitsprozesse zu dem lipoidreichen Zentralnervensystem und den Zusammenhang zwischen luetischen Nervenerkrankungen und Lezithinausscheidung hat sich bei verschiedenen Autoren die Auffassung gebildet, daß die Wassermannsche Reaktion auf einer gewissen chemischen Avidität beruhe, welche der möglicherweise selbst lipoiden Luesambozeptor des Syphilitikerserums zu den Lipoidkörpern des Organextraktes aufweise. In hierzu nahe verwandtem Sinne hat auch Citron seine Hypothese von den „Toxolipoiden“ entwickelt. Citron glaubt nämlich, daß im Verlaufe des syphilitischen Infektionsprozesses Toxine entstehen, welche sich, analog den Toxolipoiden des Schlangengiftes (Lezithidbildung), mit gewissen Lipoidbestandteilen der normalen Gewebelemente zu sog. Toxolipoiden verbinden. Diese Toxolipoide bedingen nach der Hypothese Citrons eine Produktion von Toxolipoidantikörpern. Diese Substanzen sind die wirksamen Reaktionskörper des Luetikerserums beim Zustandekommen der Wassermannschen Reaktion. Ähnlich der geschilderten Wassermannschen Hypothese über das „ätiologische“ (körperfremde) Agens“ und das „endogene aphysiologische Molekül“ lassen sich auch mit der Citronschen Auffassung die

erörterten theoretischen Schwierigkeiten der Wassermannschen Reaktion bis zu einem gewissen Grade aufklären. Im Sinne der Citronschen Hypothese wäre es nämlich ohne weiteres verständlich, weshalbluetische Seren auch mit Normalextrakten positiv reagieren können und zwar einfach deshalb, weil der wirksame Reaktionskörper des Luetikerserums ein Antikörper gegen das mit Syphilistoxin verbundene normale Zellipoid darstellt. Es wäre nach Citron ferner verständlich, weshalb auch nichtluetische, z. B. tuberkulöse Seren mit spezifischen Lues-Leberextrakten eine positive Wassermannsche Reaktion geben, und zwar deshalb, weil auch im Verlaufe von Tuberkulose möglicherweise Toxine gebildet werden, welche sich mit Zellipoiden zu Toxolipoiden verbinden und hierdurch die Produktion von Toxolipoidantikörpern anregen. Völlig analog der Wassermannschen Ansicht über Bindung und Verbrauch des Komplements hält auch Citron die Bildung des Komplexes von Extraktlipoid und Toxolipoidantikörpern, ferner die hieran geknüpfte Verankerung des Komplementes und schließlich die lipoidabbauende Komplementfunktion für immunochemische, d. h. immunspezifische Vorgänge.

Mit dieser Deutung des Komplementbindungsphänomens bei der Wassermannschen Reaktion stehen Wassermann wie Citron in schroffem Gegensatz zu einer Reihe von Autoren, welche sowohl die Verankerung als auch den Verbrauch des Komplementes bei der Wassermannschen Reaktion physikalisch-chemisch zu erklären versuchen. Es wurde oben schon kurz darauf hingewiesen, daß auch der spezifische Bindungsprozeß zwischen Komplement und Antigen-Antikörperaggregat an sich, wie z. B. die Bindung des Komplementes durch mit Typhusimmunserum beladene Typhusbazillen nach den zahlreichen, gerade hierüber gesammelten Erfahrungen als ein noch ungeklärter physikalischer Vorgang aufgefaßt wird. Von den vielen, über diesen Prozeß entwickelten Hypothesen dürften für die vorliegenden Fragen nur die Ausführungen interessieren, nach welchen die Bindung des Komplementes als ein einfaches mechanisches Niederreißen durch die sich bildenden Präzipitate der miteinander reagierenden Substanzen gedeutet wird.

Es ist bekannt, daß bei der Mischung von gelösten Eiweißantigenen mit den homologen Antiseris nicht selten Präzipitationserscheinungen beobachtet werden können (Moreschi, Gay und Klein) und daß zuweilen ein gewisser Parallelismus zwischen der Menge des so entstandenen Präzipitates und dem Komplementbindungsvermögen eines solchen Eiweißgemisches vorkommt (Pfeiffer und Moreschi, Muir und Martin). Bemerkenswert scheint hierzu die weitere Tatsache, daß sowohl die Bildung eines Präzipitates als auch die Bindung des Komplementes häufig unterschiedslos von dem Mengenverhältnis des benutzten Antigens und Antiserums abhängt (Fleischmann und Michaelis), indem beide Reaktionen durch einen Überschuß von Antigen bzw. Antiserum beeinflußt, ja sogar völlig aufgehoben werden können. Angesichts dieser allerdings nicht gesetzmäßigen Beziehung zwischen Komplementbindung und Präzipitation (Neißer und Sachs) wie im weiteren Hinblick auf die gelegentliche antikomplementäre Wirkung fertig gebildeter Präzipitate ist von vielen Autoren ein ursächlicher Zusammenhang zwischen primärer Präzipitation und sekundärer Komplementbindung angenommen worden. Auch Wassermann hat diese Auffassung in seine Hypothesen über das Wesen seiner Luesreaktion aufgenommen und — wie oben eingehend erörtert — eine derartige Bindung des Komplementes

als die primäre, rein physikalische Phase seiner Reaktion bezeichnet. In dieser Hinsicht stimmt Wassermann mit der Ansicht der meisten Autoren überein. Zur Begründung seiner Hypothese knüpft Wassermann an die Ausflockungsreaktionen an, welche zwischen Luesserum und Luesextrakt beobachtet werden können. Über den Ablauf dieser Reaktionen sind eine Reihe von interessanten Untersuchungen angestellt worden. Was zunächst das Zusammenwirken von Luesserum mit Organextrakt anlangt, so zeigt sich nach Jacobsthal bei der Mischung dieser beiden Substanzen eine durch ultramikroskopische Körnchenbildung verursachte Trübung, welche sich nach Michaelis sowie Fornet und Schereschewski zu einem optisch wahrnehmbaren Niederschlag verdichten kann. Da nun, wie oben schon mitgeteilt, die Suspensionen sehr feiner korpulärer Elemente (wie z. B. Zellen, Bakterien), sowie kolloidaler Präzipitate (z. B. von Bariumsulfat, Eisenhydroxyd), zugesetztes Komplement zu adsorbieren vermögen (Bordet und Gengou, Landsteiner und Stankovicz, Seligmann), liegt die Annahme nahe, daß es sich auch bei der Wassermannschen Reaktion um eine im Verlauf der Serum-Extraktpräzipitation auftretende Komplementadsorption handeln könnte. Diese Vermutung liegt um so näher, als Jacobsthal durch Temperaturerniedrigung, welche im allgemeinen die Adsorptionsvorgänge fördert, eine Verstärkung der Komplementbindung beobachten konnte und nach den hier einschlägigen Untersuchungen von Bruck bei abgekühlten Serum-Extraktmischungen ein sichtbarer Niederschlag auftritt, dessen Bildung den Ergebnissen der Wassermannschen Reaktion bis zu einem gewissen Grade parallel verläuft. Wie Wassermann im Anschluß an die genannten Versuche ausführt, „hätte man sich also den Vorgang bei der Wassermannschen Reaktion so vorzustellen, daß die eigentliche Reaktion in der Präzipitatbildung durch Luesserum und Extrakt besteht; dieses feine Präzipitat bindet das Komplement, so daß es nachher für die Hämolyse nicht mehr verfügbar ist“. Diese Auffassung teilt Wassermann mit Levaditi und Yamanouchi, Elias-Neubauer-Porges und Salomon, sowie mit Liefmann, Jakobsthal, Bruck u. a., allerdings mit dem Unterschiede, daß nach Ansicht dieser Autoren das adsorbierte Komplement wirkungslos geworden ist, während nach Wassermann mit der Verankerung des Komplementes die zweite chemische Phase seiner Reaktion: die lytische Komplementfunktion auf das mit Luesambozeptor beladene Spirochäteneiweiß einsetzt.

Auf den ersten Blick scheint dieser Erklärungsversuch des Komplementschwundes bei der Wassermannschen Reaktion recht verlockend; um so mehr, als der ihm zugrunde liegende mechanische Adsorptionsprozeß sowohl mit den noch strittigen Spezifitätshypothesen von Wassermann, Weil und Braun sowie von Citron als auch mit den physikalisch-chemischen Vorstellungen von Friedemann, P. Schmidt, Herzfeld und Klinger u. a. gut vereinbart ist. Es muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß auch eine Reihe von Beobachtungen, welche sich übrigens auch auf die spezifische Komplementbindung erstrecken, einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Präzipitation und Komplementverankerung sehr in Frage stellen. Das hierüber gesammelte, umfangreiche Tatsachenmaterial sei indessen nur bezüglich des hier aufgeworfenen Problems eingehender erörtert.

Schon Neißer und Sachs haben für die Beziehungen zwischen Präzipitation und spezifischer Komplementbindung darauf aufmerksam gemacht,

daß Komplementbindungsreaktionen auch dann positiv ausfallen können, wenn eine Präzipitationsbildung überhaupt nicht auftritt. Dieser auch von Liefmann, Muir und Martin sowie Rose u. a. bestätigten Tatsache steht der von Haendel und Steffenhagen sowie von Hintze, Seifferth und Graetz mitgeteilte Befund gegenüber, daß eine Reihe von Antiseren trotz starken Präzipitationsvermögens keine oder nur eine geringe Komplementbindung zeigen können. Ganz analoge Feststellungen ergeben sich auch für die Beziehung der oben genannten Ausflockungserscheinung zwischen Lueserum und Luesextrakt zu den Ergebnissen der Wassermannschen Reaktion. Auch hier finden sich Normal- wie Luesserer, welche bei fehlender Ausflockungsreaktion positive Komplementablenkung hervorrufen und andererseits solche Seren, welche trotz starker Niederschlagsbildung eine negative Wassermannsche Reaktion zeigen. Aber auch bei denjenigen Luesserer, welche neben positiver Komplementbindung nach Wassermann eine deutliche Flockung mit Luesextrakt geben, geht die Bindung des Komplementes keineswegs der allmählichen Verdichtung des Serum-Extraktpräzipitates parallel, sondern es zeigt sich nach den hier einschlägigen Untersuchungen von Hecht, Berceiler und Neukirch, daß die Bindung des Komplementes geradezu im Beginn der Serumextraktvereinigung eintritt und nicht, wie nach der obigen Adsorptionshypothese anzunehmen wäre, mit der Neubildung von Präzipitatoroberflächen fortschreitet. Wie Neukirch gezeigt hat, gelingt es tatsächlich durch Einschaltung eines geeigneten Zeitraumes vor dem Zusatz des Komplementes zur Serumextraktmischung, auch trotz Bildung eines sichtbaren Niederschlages mit komplementbindenden Luesserer eine negative Wassermannsche Reaktion zu erzielen. In vollem Einklang steht hiermit die von Lange an gefrorenen Serum-Extraktmischungen festgestellte Tatsache, daß die Bindung des Komplementes innerhalb weniger Sekunden erfolgen kann. Aus diesen Gründen scheint die von Sachs begründete Hypothese über den Komplementschwund bei der Wassermannschen Reaktion sehr wahrscheinlich. Im Anschluß an die in Gemeinschaft mit Teruuschii und Altmann angestellten Untersuchungen über die Zerstörung des Komplementes im salzarmen Medium und die hierzu notwendige Zustandänderung der Serumglobuline (z. B. Trübung durch Temperaturerniedrigung) glaubt Sachs auch bei der Wassermannschen Reaktion an einen obigem Vorgang analoge Inaktivierung des Komplementes, indem er annimmt, daß die primäre Phase der Serumextraktvereinigung (nach Sachs „in statu nascendi“) zu Zustandsänderungen führt, bei welchen das Komplement inaktiviert wird. Diese Auffassung entspricht den oben erwähnten Komplementbindungsreaktionen ohne sichtbare Niederschlagsbildung, welche durch die Untersuchungen von Gay, Moreschi und Seligmann erwiesen sind. Von besonderem Interesse ist für die Sachssche Hypothese auch noch die von Seligmann beobachtete Komplementbindung durch Kolloidgemische, wie Schellack und Gelatine oder Gelatine und Mastix, welche ebenfalls ohne Bildung eines sichtbaren Niederschlages miteinander reagieren. Erwähnt zu werden verdient schließlich in diesem Zusammenhang noch die von Weil und Spät über die spezifische Komplementbindung entwickelte Anschauung. Nach Weil und Spät kommt es „durch das Zusammenwirken von Antigen und Antikörpern zu einer zunächst ultramikroskopisch und mikroskopisch auftretenden Veränderung der kolloidalen Teilchen, die es mit sich bringt, daß in diesem veränderten Milieu das Komplement inaktiviert wird“.

Im Anschluß an die vorstehenden theoretischen Erörterungen über die Bildung, Beschaffenheit und Wirkung der an der Wassermannschen Reaktion beteiligten Extrakt- und Serumbestandteile und die hieran geknüpfte Besprechung des Wirkungsmechanismus dieser Reaktionskörper im Komplementbindungsversuch seien im nachfolgenden weiterhin noch die für das Verständnis der Wassermannschen Reaktion bemerkenswerten versuchstechnischen Erfahrungen über die Wechselbeziehungen zwischen jenen Komponenten und denen des hämolytischen Systems behandelt. Vorausgeschickt seien in diesem Zusammenhang noch einige Bemerkungen über die quantitativen Bindungsverhältnisse der am hämolytischen System beteiligten Agentien und die Beziehung dieser Komponenten zur Versuchstechnik der Wassermannschen Reaktion.

Nach der Wassermannschen Originalvorschrift besteht das hämolytische System aus einem Gemisch von je 0,5 ccm einer 5%igen Hammelblutkörperchenaufschwemmung, eines entsprechend der 4fachen Lösungs dosis verdünnten hämolytischen Kaninchenantiserums (Ambozeptor) und einer 10%igen Verdünnung aktiven Meerschweinchenserums (Komplement). Wie Kaup an Hand des über die Bindungsverhältnisse dieser drei Faktoren vorliegenden Tatsachenmaterials ausführt und durch eigene Versuche erläutert, sind die Verbindungen zwischen Blutkörperchen, Ambozeptor und Komplement experimentell erwiesenen Gesetzmäßigkeiten unterworfen. In seinen kritischen Untersuchungen zur Methodik der Wassermannschen Reaktion diskutiert Kaup diese Bindungsregeln in folgendem Sinne: Bei steigenden Mengen von Blutkörperchen ist in demselben Verhältnis eine steigende Menge von hämolytischem Ambozeptor zur Hämolyse bei gleichbleibender überschüssiger Komplementserummenge erforderlich; Blutkörperchenmenge und Ambozeptorbedarf gehen proportional. Der Komplementbedarf ist demgegenüber, ungeachtet steigender Blutkörperchenmengen bei gleichbleibender, überschüssiger Ambozeptormenge ein annähernd gleichgroßes; dieselbe Komplementmenge kann also bei Ambozeptorüberschuß sehr verschieden große Blutkörperchenmengen zur Lösung bringen. Ferner ist das zur vollständigen Lösung derselben Blutkörperchenmenge erforderliche Komplementquantum bei Verwendung der einfachen Ambozeptormenge wesentlich höher als bei Verwendung der 2- und 3fachen Menge, während größere Ambozeptorüberschüsse von der 4fachen bis zur 20fachen Menge den Komplementbedarf nicht merklich vermindern. Für die Gesetzmäßigkeit in den Beziehungen zwischen Komplement und Ambozeptor schreibt Kaup: „Wiederholte Versuche mit weitgehenden Abstufungen der Komplement- und Ambozeptormengen ergaben gesetzmäßige Beziehungen zwischen den jeweiligen Bedarfsmengen, die sich durch eine gleichseitige Hyperbelkurve darstellen lassen. Die Widersprüche in den Angaben der einzelnen Autoren werden dadurch aufgeklärt. Wie die Senkrechten, die von einem beliebigen Punkte der Hyperbelkurve auf die beiden Asymptoten gezogen werden, stets in reziprokem Verhältnisse stehen, so daß sie stets eine gleichgroße Rechteckfläche abgrenzen, so ist eine völlige Reziprozität zwischen dem Komplement- und Ambozeptorbedarf vorhanden. Es wird nur bald die Annäherung der Kurve an die Asymptote nach jeder der beiden Seiten hin so groß, daß bei steigenden Überschüssen des Komplementes bzw. des Ambozeptors das zur totalen Hämolyse der Blutkörperchen erforderliche Minimum des reziproken Faktors fast konstant wird. Von der etwa 4—6fachen Ambozeptor-

menge an ist dieses fast konstante Minimum an Komplementbedarf erreicht, das gleiche gilt vice versa vom Komplementüberschuß und Ambozeptorminimum. Für die einzelnen Komplementsera und Immunsera ist der Verlauf der Kurve verschieden, der gesetzmäßige Grundcharakter der Beziehungen zwischen Komplement und Ambozeptor ist jedoch stets vorhanden“. Recht interessant ist schließlich die Abhängigkeit des Komplementtiters bei verschiedenen Ambozeptorüberschüssen und gleicher Blutkörperchenmenge vom Gesamtflüssigkeitsvolumen, wie auch die Beziehung dieser letzteren Größe zum Ambozeptorbedarf bei gleichem Komplementüberschuß und gleicher Blutkörperchenmenge. Bei einem bestimmten Ambozeptorüberschuß ist nämlich für die Lösung der gleichen Blutkörperchenmenge bei wechselndem Flüssigkeitsvolumen stets die gleiche absolute Menge von Komplement erforderlich; das Komplement wirkt daher nur nach seiner absoluten Menge, nicht nach der Stärke seiner Konzentration. Auch der Ambozeptor wirkt proportional seiner absoluten Menge; es wird also unabhängig vom Flüssigkeitsvolumen auch bei hochgradigen Verdünnungen des Ambozeptors stets die gleiche absolute Menge Ambozeptor gebraucht. Erwähnt zu werden verdient hierzu noch, daß der Gehalt des Meerschweinchenserums bzw. anderer Sera an Normalambozeptoren keinen merklichen Einfluß auf die genannten gesetzmäßigen quantitativen Beziehungen zwischen Komplement und Ambozeptor ausüben.

Unter den in engster Anlehnung an die Kaupsche Kritik vorentwickelten Gesichtspunkten besitzt die Wassermannsche Originalmethodik eine Reihe von Fehlerquellen. Während Wassermann zur Vermeidung von Fehldiagnosen seiner Reaktion durch Benutzung eines unkontrollierten Komplementüberschusses absichtlich eine gewisse Unempfindlichkeit gegeben hat und mit der regelmäßigen Verwendung einer 5%igen lege artis hergestellten Blutkörperchenaufschwemmung lediglich die lösende Ambozeptordosis als die veränderliche Größe des hämolytischen Reaktionssystems betrachtet, sind nach obigen Ausführungen aber auch der Anteil der Blutkörperchenmenge an dem Gesamtflüssigkeitsvolumen, wie vor allem die komplettierende Kraft des Meerschweinchenserums und die Beziehungen dieser Komponenten zum Ambozeptor für den Ausfall der Reaktion von ausschlaggebender Bedeutung. Unzweifelhaft gestalten sich diese Versuchsbedingungen aber noch schwieriger durch den noch nicht erörterten Einfluß von Extrakt und Serum auf den Wirkungsmechanismus des hämolytischen Systems.

Was zunächst in dieser Hinsicht die Wirkungsart der Lues- bzw. Normalorganextrakte ohne Rücksicht auf die Natur des Extraktionsmittels (Wasser, Alkohol, Äther, Azeton, Glyzerin) anbelangt, so wird allgemein zwischen einer „hämotoxischen“ und einer „antikomplementären“ Wirkung unterschieden. Für die Praxis der serologischen Syphilisdiagnostik ist also unter Berücksichtigung dieser blutkörperchenlösenden bzw. lösungshemmenden Extrakteigenschaften diejenige Dosis eines jeden Extraktes im Titrierungsversuch zu ermitteln, welche nur in Verbindung mit einem sicheren Luesserum positive Komplementablenkung erkennen läßt. Eine solche Extraktaustitrierung setzt indessen vorerst eine titrimetrische Bestimmung der „alleinlösenden“ und der „alleinhemmenden“ Extraktwirkung voraus. Nach den hier einschlägigen, von Kaup ausgeführten Extraktbestimmungen ist es bei Anwendung des in einem Vorversuch ermittelten Komplementtiters als Regel zu betrachten, daß größere

Extrakt Dosen eine hämolytische Wirkung hervorrufen, und erst bei geringeren Extraktmengen eine antikomplementäre Wirkung beobachtet werden kann. Praktische Bedeutung erlangen diese Feststellungen für jene Extraktwirkungen auf das hämolytische System bei Serumzusatz, denn es erhebt sich die Frage, ob jene hämotoxischen bzw. antikomplementären Einflüsse durch Zusatz von Serum verstärkt oder abgeschwächt werden. Nach den Untersuchungen von Kiß werden einerseits die Blutkörperchen durch Serumzusatz vor der Auflösung geschützt, andererseits wird durch Serumzusatz eine Verstärkung der antikomplementären Extraktwirkung hervorgerufen. Hecht hat auf Grund seiner Erfahrungen über die Extraktwirkung bei der Wassermannschen Reaktion ein Reaktionsschema aufgestellt. Hiernach reagiert der Organextrakt bei steigender Dosis zunächst für Lues- und Normalserum negativ, dann für Luesserum positiv und für Normalserum negativ, dann für Luesserum und andere pathologische Seren positiv, für Normalserum dagegen negativ, dann für jedes Serum positiv und zeigt schließlich eine deutliche Eigenhemmung. Bemerkenswert sind hierzu die experimentellen Untersuchungen Kaups. Während nach den genannten Extrakttitrierungsversuchen von Kaup bei den höheren Extrakt Dosen ein lytischer Effekt beobachtet wurde und dann bei geringerer Extraktmenge in einer bestimmten Verdünnungszone eine zunächst zunehmende, dann wieder abnehmende, hemmende Extraktwirkung folgte, rief der Serumzusatz eine wesentliche Verschiebung dieser Lösungs- bzw. Hemmungszonen hervor. Nach den Kaupschen Versuchen ist an Stelle der anfänglichen Blutkörperchenlyse eine Hemmung der Hämolyse aufgetreten und in jenen Zonen mit abnehmenden Hemmungserscheinungen nach Serumzusatz eine komplette Hämolyse festzustellen. Wie Kaup ausführt, zeigen die einzelnen Extrakte zwar bestimmte Abweichungen von diesem allgemeinen Verhalten, aber die charakteristische Reihenfolge der Lösungs- bzw. Hemmungszone ist stets erkennbar. Dies gilt auch für die cholesterinierten Rinderherzextrakte, welche bei der von Sachs begründeten „Frankfurter Methode“ an Stelle der sog. spezifischen Lues-Leberextrakte Wassermanns als Antigen benutzt werden. Diese Tatsache bedarf indessen insofern noch besonderer Erwähnung, als Kiß die hämotoxische und antikomplementäre Extraktwirkung teilweise auf das Extraktionsmittel Alkohol zurückführt und das den Sachschen Rinderherzextrakten zugesetzte Cholesterin zu den höheren Alkoholen gerechnet wird. Kiß konnte nämlich nachweisen, daß im 90%igen Alkohol aufgeschwemmte Blutkörperchen zwar gehärtet, aber nicht hämolysiert werden, während bei Anwendung eines 80%igen Alkohols eine starke Eiweißfällung auftritt und durch 20%igen Alkohol im Verlauf von einigen Stunden eine mehr oder weniger starke Hämolyse hervorgerufen wird. Eine bemerkenswerte Ergänzung finden diese Beobachtungen durch die Versuche Walbums über die antihämolytische Wirkung verschiedener aliphatischer und aromatischer Alkohole. Diese Versuche ergaben, daß die hämolysinbindende Wirkung mit dem steigenden Kohlenstoffgehalt und absteigenden Hydroxylgehalt der Stoffe bedeutend zunimmt. Unter den von Walbum untersuchten Alkoholen zeigte das Cholesterin das stärkste Hämolysinbindungsvermögen. Diesen Feststellungen entsprechen auch die Versuche Kaups über die blutkörperchenlösende und lösungshemmende Extraktwirkung bei Cholesterinzusatz. Während die einzelnen Extraktstufungen für sich allein die oben geschilderte lytische

Einwirkung und die nachfolgende Hemmungszone erkennen lassen, bewirkt der Cholesterinzusatz bei einer solchen Versuchsreihe eine ununterbrochene, allmählich wieder abnehmende Hemmung der Hämolyse; bei gleichzeitigen Serumzusatz wird diese Hemmung mehr oder weniger abgeschwächt. Die obigen Versuche Walbums und diese Versuche Kaups mahnen also bei der Benutzung von cholesterinierten Organextrakten zu großer Vorsicht. Neben den beschriebenen störenden Extrakteigenschaften, deren Nichtbeachtung unbedingt zu Fehldiagnosen führen muß, spielt nun auch noch der physikalisch-chemische Zustand der Extraktverdünnung eine wesentliche Rolle für den Ablauf des Reaktionssystems. Für den Reaktionsausfall ist es nämlich nicht gleichgültig, ob die entsprechend der Extraktatitrierung vorzunehmende Extraktverdünnung dadurch erzielt wird, daß die berechnete Originalextraktmenge tropfenweise in die als Verdünnungsmedium benutzte physiologische Kochsalzlösung gegeben wird oder ob umgekehrt die erforderliche Menge Kochsalzlösung tropfenweise dem Extrakt zugefügt wird. Obschon also in beiden Extraktverdünnungen das absolute Mengenverhältnis zwischen Extrakt und Kochsalzlösung das gleiche ist, bedingt die unterschiedliche Verdünnungsart eine Verschiedenheit der Extraktwirkung. Wie Sachs und Rondoni, die zuerst auf diese merkwürdige Tatsache aufmerksam gemacht haben, feststellen konnten, erhält man die auffallendsten Reaktionsunterschiede, „wenn man einerseits zu der abgemessenen Menge physiologischer Kochsalzlösung den Extrakt möglichst rasch zumischt, andererseits zu der zuerst eingefüllten gleichen Extraktmenge die nämliche Quantität der physiologischen Kochsalzlösung unter ständigem Schütteln ganz langsam zufließen läßt“. Sachs und Rondoni bezeichnen den ersten Vorgang als „rasches Verdünnen“, den zweiten als „fraktioniertes Verdünnen“. Schon äußerlich zeigen diese Extraktverdünnungen auffallende Unterschiede, indem „die rasch verdünnte Lösung fast klar und ganz leicht opaleszent“ ist, während „die durch Fraktionieren hergestellte Verdünnungsflüssigkeit dicht milchig-opaleszent“ erscheint. Von besonderer Interesse ist nun, daß die an und für sich antikomplementäre Extraktwirkung je nach der Verdünnungsart verschieden ist, da ein rasch verdünnter Extrakt in bestimmten Dosen den lytischen Effekt nicht beeinflußt, wohingegen unter sonst gleichen Bedingungen der fraktioniert verdünnte Extrakt eine deutliche Hemmung der Hämolyse hervorruft. Die praktische Bedeutung dieser Tatsache ergibt sich ohne weiteres aus der Erwägung, daß möglicherweise einerseits nichtlytische Seren mit fraktioniert verdünntem Extrakt positiv reagieren können, und andererseits sichere Luesserer mit rasch verdünntem Extrakt ein negatives Ergebnis zeitigen. Ein theoretisches Interesse beanspruchen diese Feststellungen von Sachs und Rondoni insofern, als „für das Zustandekommen der Wassermannschen Reaktion nicht allein die chemische Beschaffenheit der Organextrakte und ihr Gehalt an reaktionsfähigen Stoffen sondern im gleichen Maße die Art des Lösungszustandes von Bedeutung ist“.

Schon bei der Besprechung der hämotoxischen und antikomplementären Extraktwirkungen wurde auf die Beeinflussung dieser störenden Eigenschaften durch Serumzusatz hingewiesen und dadurch die Frage aufgeworfen, ob auch der Serumkomponente gewisse Eigenschaften zukommen, welche an und für sich den Reaktionsverlauf ungünstig beeinflussen können. Über diese Frage soll im folgenden berichtet werden.

Nach den Untersuchungen von Bauer, Hecht, Ehrmann und Stern, Kiß, Hesse u. a. besitzt jedes Menschenserum an sich stark lösungshemmende Eigenschaften, welche ganz besonders dann zur Wirkung gelangen, wenn die normalen hämolytischen Komponenten des Serums durch Digerieren mit Menschenblut (Bauer) oder Hammelblut (Hecht) entfernt worden sind. So konnte Hecht feststellen, daß normale Menschenserum $4/10$ — $5/10$,luetische und tuberkulöse Seren sogar $6/10$ — $9/10$ des zur Hämolyse erforderlichen Meer-schweinchenserums binden können. Hecht bezeichnet derartig eigenhemmende Seren als „autotrop“ und glaubt, daß die Wirkung dieser eigenbindenden Serum-stoffe bei unvorbehandelten Seren durch die normalen Ambozeptoren des Serums aufgehoben wird. Auf das Vorkommen und die Bedeutung dieser Serum-stoffe hat besonders Meirovsky aufmerksam gemacht und betont, daß trotz genauester Einstellung der Komponenten des hämolytischen Systems (Blut-körperchen, Ambozeptor, Komplement) eine praktisch fehlerfreie Versuchs-technik infolge der Normalambozeptoren des Menschenserums für Hammelblut-körperchen nicht erzielt werden kann, wofern nicht jedes Serum auf seinen Gehalt an diesen Normalambozeptoren austitriert wird. Meirovsky rechnet also bei seinen Bedenken mit der Möglichkeit, daß die Normalambozeptoren des untersuchten Serums sich zu den Immunambozeptoren des hämolytischen Systems hinzuaddieren können und demzufolge die Gesamtwirkung verändern. In diesem Sinne glaubt auch Wassermann das gelegentliche Vorkommen einer kompletten Hämolyse mit der doppelten Menge eines in einfacher Dosis hemmenden Serums erklären zu können und fordert entsprechend dieser Auf-fassung für die „Serumkontrolle“ seiner Originalmethode stets die Untersuchung der doppelten Versuchsserumdosis. Neben den eigenhemmenden und eigen-lösenden Serumstoffen ist als dritte störende Serumkomponente noch das Eigenkomplement hervorzuheben. Wie eingangs erörtert, waren Wassermann, Neißer und Bruck bei ihren ersten Untersuchungen, welche zur Ent-deckung der Wassermannschen Reaktion führten, von der Vorstellung einer spezifischen Komplementbindungsmethode ausgegangen und hatten demzu-folge für ihre Versuche die Zerstörung des Eigenkomplements durch $1/2$ stündiges Erwärmen der Versuchssera auf 55 — 56° (Inaktivierung) vorgenommen und als Versuchskomplement frisches, aktives Meerschweinchenserum gewählt, welches sie sämtlichen Versuchsröhrchen in der Verdünnung von $1/10$ zusetzten. Die praktische Erfahrung hat nun gelehrt, daß dieser Inaktivierungsprozeß nicht nur das thermolabile Komplement zerstört, sondern auch noch ander-weitige Serumveränderungen hervorruft, welche für den Ablauf der Wasser-mannschen Reaktion von weittragender theoretischer und praktischer Bedeutung sind. So haben Sachs und Altmann zuerst darauf hingewiesen, daß auch normale aktive Menschensera eine positive, Wassermannsche Reaktion geben und diese Eigenschaft durch Inaktivierung völlig einbüßen. Auch für Lues-seren ist eine bedeutende Abschwächung der Reaktionsfähigkeit durch die Inaktivierung beschrieben und von verschiedenen Autoren (Noguchi, Sachs, Levaditi) mit der Hitzeempfindlichkeit der wirksamen Luesreaktionskörper erklärt worden. Zur Vermeidung von Fehldiagnosen scheint es sich hiernach zu empfehlen, einerseits zwecks Ausschließung unspezifischer Hemmungen nur inaktivierte Sera, andererseits zwecks Feststellung schwach positiv re-agierender Fälle auch aktive Sera zu untersuchen. Vom theoretischen Stand-

punkte aus sind in diesem Zusammenhang noch die interessanten Ausführungen von Herzfeldt und Klinger zu erwähnen, denen wir eine Reihe wertvoller serochemischer Feststellungen verdanken. Es wurde oben schon mitgeteilt, daß diese Autoren das Zustandekommen der Wassermannschen Reaktion auf die Entstehung grober disperser Komplexe zurückführen, welche sich durch gegenseitige Adsorption von Extraktemulsion und den stark adsorptionsfähigen Globulinen des luetischen Serums bilden. Nach der Ansicht von Herzfeldt und Klinger handelt es sich also bei den wirksamen Reaktionskörpern des Luetikerserums nicht um chemisch neuartige Stoffe, sondern lediglich um eine „Vermehrung derjenigen Eiweißteilchen, welche sich durch ihre niedrige Dispersität und die geringe Löslichkeit ihrer Oberflächen auszeichnen“. Diese Auffassung ist auch für die Inaktivierungsfrage von Bedeutung. Auf Grund ihrer eiweißchemischen Studien sind Herzfeldt und Klinger zu der Annahme gelangt, daß die Eiweißteilchen eines jeden Serums durch die auf der Teilchenoberfläche adsorbierten wasserlöslichen Abbauprodukte in sog. kolloidaler Verteilung gelöst sind; diese Abbauprodukte wirken als „Löslichkeitsvermittler“, indem sie um jedes der an sich unlöslichen Eiweißpartikel eine Sphäre von Wassermolekülen ansammeln und auf diese Weise eine wechselseitige Verklebung der Eiweißteilchen verhindern. Eine Zunahme dieser Wasserzone an Abbauprodukten wird daher eine Löslichkeitserhöhung, eine Abnahme an Abbauprodukten dagegen eine Löslichkeitsverminderung der Serumeiweißkörper hervorrufen. Ganz besonders gilt dies natürlich für solche Eiweißteilchen, welche schon an und für sich durch eine im Vergleich zu ihrer Masse spärliche Beladung mit Abbauprodukten gekennzeichnet sind. Derartige Serumeiweißkörper sind die „Globuline“, welche bekanntlich eine große Labilität ihres Lösungszustandes aufweisen. Nach Herzfeldt und Klinger sind die Löslichkeitsvermittler der kolloidal verteilten Eiweißteilchen des bikarbonatalkalischen Blutserums die Polypeptide sowie die Alkali- und Neutralsalzverbindungen der Aminosäuren. Werden diese wasserlöslichen Eiweißzersetzungserzeugnisse der Wasserhülle, welche jedes Globulinteilchen umgibt, entzogen, so erfolgt hierdurch eine Verminderung der Oberflächenlöslichkeit und die Globuline flocken aus. Diese Globulinausflockung kann z. B. durch Zusatz von Wasser erzielt werden, in welches jene löslichen Eiweißverbindungen übergehen. Das gleiche ergibt sich durch Zusatz von Säure, welche die Abbauprodukte in freie Aminosäuren verwandelt; die Ausflockung der Serumglobuline bleibt dagegen aus, bei Zusatz von Alkalien, welche die hydrolytischen Aufspaltungen der Eiweißkörper fördern und demzufolge eine Vermehrung der Löslichkeitsvermittler hervorrufen. Derartige Eiweißhydrolysen erfolgen ganz besonders rasch und tiefgreifend bei erhöhter Temperatur. Nach Herzfeldt und Klinger liegen solche hydrolytischen Abbauvorgänge auch dem Inaktivierungsprozeß zugrunde. Wie diese Autoren ausführen, hat die Erhöhung der Temperatur auf 55° — 60° schon an und für sich „eine stabilisierende Wirkung auf die Serumeiweißkörper, weil durch die geringe Alkaleszenz des Serums die Autolyse bei 55 — 60° beschleunigt wird und daher die Menge der von den Oberflächen absorbierten Abbauprodukte sich vermehrt; bei dieser Temperatur wird außerdem die in Form von Bikarbonaten im Serum vorhandene Kohlensäure zum größten Teil unter Entstehung von Karbonaten ausgetrieben, die Alkaleszenz daher erhöht und so die Proteolyse noch weiter erleichtert“. In vollem Einklang steht hiermit

der von v. Liebermann erhobene Befund, daß die Hydroxyl-Ionenkonzentration des Blutserums sich beim Inaktivieren auf das Doppelte und mehr erhöhen kann. Herzfeld und Klinger glauben also bei der üblichen Serum-inaktivierung neben der Zerstörung gewisser thermolabiler Serumbestandteile (wie z. B. Komplement) auch eine Stabilisierung der Globuline infolge Vermehrung der lösenden Eiweißabbauprodukte annehmen zu können. Für diese letztere Annahme, d. h. die Veränderung der Serumglobuline sprechen auch die zahlreichen Untersuchungen, welche zur Differenzierung aktiver und inaktiver Seren angestellt worden sind. So weisen Dieudonné und Moll auf die im Verlauf der Serum-inaktivierung auftretende Globulinvermehrung und Alkalialbuminatbildung hin, Traube auf die Erniedrigung der Oberflächenspannung, Cernovodeanu und Henri auf die Unterscheidung aktiver und inaktiver Seren mittels Globulinfällung durch kolloidales Eisenhydrat, Sachs und Altmann auf die Globulinfällung durch destilliertes Wasser und Toyosumi auf die Flockungsunterschiede zwischen aktiven und inaktiven Seren bei Zusatz von Lezithinemulsionen. Nach allen Autoren bedingt die Inaktivierung eine mehr oder weniger tiefgreifende Umwandlung der Serumglobuline.

Angesichts dieser theoretisch wie praktisch wertvollen Tatsachen hat es natürlich nicht an Untersuchungen gefehlt, um die versuchstechnischen Schwierigkeiten zu beseitigen, welche sowohl die einwandfreie Durchführung der Wassermannschen Reaktion erschweren, als auch die zur Diagnosenstellung erforderliche Sicherheit dieser Methode herabsetzen. Schon kurz nach der Entdeckung der Wassermannschen Reaktion sind von zahlreichen Forschern derartige Versuche angestrebt worden. Jede der 5 an der Wassermannschen Reaktion beteiligten Substanzen (Serum, Extrakt, Komplement, Ambozeptor, Blutkörperchen) hat man in verschiedenster Hinsicht zu variieren versucht, um die Wassermannsche Originalmethode zu vereinfachen und zu verbessern. Die auf diesen Untersuchungen begründeten Reaktionen hat man als „Modifikationen“ der Wassermannschen Originalmethode bezeichnet.

Nach der Wassermannschen Originaltechnik werden 0,1 ccm des durch $\frac{1}{2}$ stündiges Erwärmen auf 56° inaktivierten Patientenserums mit je 0,5 ccm der eingestellten Verdünnungen zwei verschiedenartiger Lues-Leberextrakte versetzt und nach weiterem Zusatz von 0,5 ccm 10%igen frischen aktiven Meerschweinchenserums für 1 Stunde bei 37° gehalten. Hierauf erhält jedes Versuchsröhrchen 1,0 ccm hämolytisches System, d. h. 0,5 ccm der 4fach lösenden Ambozeptordosis und 0,5 ccm einer 5%igen Hammelblutkörperchenaufschwemmung. Die Ablesung der Resultate erfolgt nach Lösung der Kontrollen bei 37° . Unterschiedslos werden hiernach das inaktivierte Patientenserum in der Verdünnung von 1 : 5, das Komplement in der Verdünnung von 1 : 10 und die Blutkörperchen in einer Aufschwemmung von 1 : 20 benutzt; die Gebrauchsdosis der beiden Lues-Leberextrakte ist für alle Versuche festgelegt. Als einzig veränderliche Größe ist somit nur der Ambozeptor zu betrachten, dessen lösende Dosis in einem Vorversuch regelmäßig zu ermitteln ist und nach Angabe Wassermanns in der vierfachen Stärke dieses Titers zur Anwendung gelangt. Zur Vereinfachung und Verbesserung dieser Technik ist nun von Bauer die Benutzung des menschlichen Normalambozeptors,

von Stern die Ausnutzung des Eigenkomplements empfohlen worden. Hecht verwertet sowohl Eigenambozeptor als auch Eigenkomplement; Maslakowetz und Liebermann verwenden den Normalambozeptor und das Komplement des Schweineserums. An Stelle des immunisatorisch erzeugten hämolytischen Antiserums bzw. des Normalambozeptors empfehlen Porges und Meier Lezithin, Levaditi und Yamanouchi taurocholsaures und glykocholsaures Natron, Fleischmann Cholesterin und Vaseline, Sachs und Altmann oleinsaures Natron, Bauer Lezithin und glykocholsaures Natron, Sachs und Rondoni oleinsaures Natron, Lezithin und Ölsäure, Brieger und Renz eine Lösung von chlorsaurem Kali, Manoiloff normalen Hundemagensaft und Portmann destilliertes Wasser. Als Ersatz für Hammelblutkörperchen hat Noguchi die Ausnutzung der Menschenblutkörperchen und die Anwendung eines Antimensenblutambozeptors vorgeschlagen. Auch Tschernogubow benutzt die Menschenblutkörperchen und hierzu noch das Eigenkomplement des Patientenserums; Ballner und von Decastello wählen Ochsenblut-, Boas Ziegenblut- und Detre Pferdeblutkörperchen. Anstatt der wässrigen Lues-Leberextrakte benutzt Michaelis alkoholische und Lesser ätherische Menschenherzextrakte, Kollé und Stiner extrahieren die Organe mittels Azeton, Goß mittels Glycerin und Sachs empfiehlt als Antigen cholesterinierte Rinderherzextrakte. Auch bezüglich der Vorbehandlung usw. des Patientenserums sind verschiedene Verbesserungsvorschläge gemacht worden. So inaktiviert Mandelbaum die Seren erst nach der Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung; Wechselmann behandelt die Seren mit Bariumsulfat, um die Komplementeide auszuschalten und Jacobaeus digeriert die Seren mit Hammelblutkörperchen, um die Normalambozeptoren zu beseitigen. Zum Ausgleich des von Wassermann beabsichtigten Komplementüberschusses empfiehlt Citron die Verwendung höherer Serumdosen, Zeißler, Sormani, Browning-McKenzie und Kaup fordern die Austitrierung des Komplements. Eine wesentliche Verbesserung sah Ito in der Untersuchung geringer Serummengen bei stark verdünntem Antigen und Aoki in der Untersuchung geringer Serumdosen bei Benutzung stark verdünnten Hühnerherzextraktes. Jacobsthal empfiehlt, den Bindungsvorgang zwischen Serumextrakt und Komplement in der Kälte ablaufen zu lassen. Nach dem heutigen Stande der Forschung dürfte der weitest- aus größte Teil dieser „Modifikationen“ wohl nur noch ein theoretisches Interesse beanspruchen können. Besondere Besprechung verlangen in diesem Zusammenhang die von Sachs begründete „Frankfurter Methode“, die Kaupsche Modifikation und die neuesten Reichsvorschriften zur Ausführung der Wassermannschen Reaktion.

Die Frankfurter Methode nach Sachs arbeitet im Gegensatz zur Wassermannschen Originaltechnik mit unspezifischen, cholesterinierten Meerschweinchen- bzw. Menschen- bzw. Rinderherzextrakten und fordert für jeden Versuch die vorherige Austitrierung dieser Extrakte auf Alleinhemmung. Außerdem arbeitet diese Methode mit einer 10%igen Serumverdünnung. Zur Feststellung der alleinhemmenden Extraktwirkung werden 1,0, 0,8, 0,6, 0,4, 0,2 und 0,1 ccm des 1 : 4 verdünnten Extraktes mit 0,5 ccm physiologischer Kochsalzlösung gemischt und $1\frac{1}{4}$ Stunden bei 37° gehalten. Nach dieser Zeit werden jedem Röhrchen 1,0 ccm hämolytisches System, d. h. je 0,5 ccm 5%ige Hammelblutkörperchenaufschwemmung, sensibilisiert mit je 0,5 ccm 4fach lösender

Ambozeptordosis, zugefügt. Für die vorherige Austitrierung des Ambozeptors werden 0,5 ccm 10⁰/₀igen frischen aktiven Meerschweinchenserums mit 0,5 ccm abgestufter Ambozeptormengen und mit 0,5 ccm einer 5⁰/₀igen Hammelblutkörperchenaufschwemmung versetzt. Die Ablesung der Resultate erfolgt nach 30—45 Minuten. Im Hauptversuch werden 0,5 ccm des 1 : 10 verdünnten inaktivierten Patientenserums mit 0,5 ccm Extraktverdünnung und 0,5 ccm 10⁰/₀igen Komplements 1½ Stunde im Brutschrank gehalten. Hierauf erfolgt der Zusatz von 1,0 ccm hämolytischen Systems und weitere 2stündige Erwärmung der Versuchsröhrchen auf 37°. Die nach dieser Zeit vorgenommene Ablesung der Resultate wird am nächsten Tage nach Verweilen der Röhrchen im Eisschrank oder im Frigoapparat wiederholt.

Die Kaupsche Modifikation ist unzweifelhaft diejenige Methode, welche allen versuchstechnischen Fehlerquellen im weitesten Maße Rechnung trägt und mit Recht als quantitative Messungsmethode der Komplementbindung bezeichnet werden kann. Die Gründe, welche Kaup bei seinen kritischen Studien über die Methodik der Wassermannschen Reaktion zur Ausarbeitung seiner neuen Methode veranlaßt haben, wurden oben bereits erörtert. Es handelt sich dabei zunächst um das reziproke Verhältnis zwischen den zur kompletten Hämolyse erforderlichen Mengen von Hämolsin und Alexin, sowie um die Schwankungen der lytischen Wirkung des aktiven Meerschweinchenserums. Von ausschlaggebender Bedeutung sind ferner die autotropen Eigenschaften des Patientenserums, die hämolytischen und hämotoxischen Wirkungen der Organextrakte und die Wirkungen der Patientensera auf die Extrakte. Die Kaupsche Modifikation fordert demzufolge eine genaue Austitrierung des Komplements unter gleichzeitiger Berücksichtigung der störenden Extrakt- und Serumeigenschaften sowie die Einschaltung entsprechender Extrakt- und Serumkontrollen. Zur Bestimmung der lösenden Ambozeptordosis gibt Kaup in einem Vorversuch auf je 0,5 ccm abgestufte Ambozeptorverdünnungen ($\frac{1}{500}$, $\frac{1}{1000}$, . . . $\frac{1}{5000}$, $\frac{1}{6000}$), 1,0 ccm Kochsalzlösung, 0,5 ccm 5⁰/₀iger Hammelblutkörperchenaufschwemmung und 0,5 ccm bzw. 0,1 ccm einer 10⁰/₀igen Verdünnung aktiven Meerschweinchenserums. Die Ablesung erfolgt nach 45 Minuten bei 37°. Als Gebrauchsdosis dient die vierfache Menge der Lösungsdosis. Bei der Komplementauswertung gibt Kaup 0,5 ccm der vierfach lösenden Ambozeptordosis auf 0,5 ccm 5⁰/₀ige Blutkörperchenaufschwemmung und füllt nach Zusatz der abgestuften Komplementmengen (0,4, 0,3, . . . 0,06, 0,04 der Verdünnung $\frac{1}{10}$) auf 2,5 ccm mit physiologischer Kochsalzlösung auf. Neben dieser Komplementtitrierung mit dem hämolytischen System ist nach Kaup der Titer des Komplements auch nach Zugabe von Normalserum allein, von Extrakt allein und von Normalserum und Extrakt zusammen regelmäßig zu bestimmen. Die Ablesung dieser Versuche wird nach 30 Minuten bei 37° vorgenommen. Der Kaupsche Hauptversuch gliedert sich nun in zwei Teile: in die Auswertung der einzelnen Patientensera und in die Kontrollen. Als Extrakt wählt Kaup stets die Menge von 1,0 ccm der entsprechenden Verdünnung eines spezifischen oder unspezifischen Extraktes. Unmittelbar nachdem die einzelnen Röhrchen mit Extrakt beschickt sind, wird die notwendige Menge physiologischer Kochsalzlösung zugegeben, um mit dem Patientenserum und dem Komplement die Gesamtmenge von 1,5 ccm zu geben. An Patientenserum verwendet Kaup stets 0,1 ccm, welches nach seiner Angabe durch

einstündiges Erwärmen auf 55—56° im Wasserbad vorher inaktiviert worden ist. In das 1. Röhrchen gelangt dann die Titermenge des Komplements, die mit dem jeweiligen Extrakt und einem Normalserum ermittelt wurde. Die weiteren Röhrchen erhalten 1 $\frac{1}{2}$ -, 2-, 3- und 4fache Alexintitermenge. Hierauf werden die Röhrchen gut geschüttelt und mindestens 30 Minuten bei 37° gehalten. Nach Ablauf dieser Frist wird 1,0 ccm der mit der 4fachen Ambozeptordosis etwa $\frac{1}{2}$ Stunde bei Zimmertemperatur sensibilisierten Hammelblutkörperchen zugegeben und nochmals gründlichst durchgeschüttelt. Die Gesamtmenge beträgt nun 2,5 ccm. An Kontrollen werden gleichzeitig angesetzt: 3 Röhrchen für jedes einzelne Menschenserum mit je 0,1 ccm Serum und in gleicher Weise ansteigenden Mengen von Alexin, wie in den drei ersten Röhrchen des Hauptversuches und der erforderlichen Ergänzung an physiologischer Kochsalzlösung. Zur Extrakt-Serumkontrolle, die für eine große Reihe von gleichzeitigen Hauptversuchen gemeinsam sein kann, werden drei Röhrchen verwendet, und zwar gelangt in das erste die doppelte Extraktmenge, also 0,2 ccm der entsprechenden Verdünnung; ferner in das 2. und 3. die einfache Extraktmenge und in alle 3 Röhrchen je 0,1 ccm Normalserum und in das 1. und 2. Röhrchen die einfache Alexintiterdosis, in das 3. die 1 $\frac{1}{2}$ fache Dosis. In gleicher Weise gemeinsam für alle gleichzeitig angestellten Hauptversuche ist schließlich die Systemkontrolle anzusetzen, die auch aus 3 Röhrchen besteht. Alle drei Röhrchen erhalten 1,0 ccm der sensibilisierten Hammelblutkörperchen; das erste Röhrchen die halbe Titerdosis des Alexins, das zweite die einfache und das dritte Röhrchen die 1 $\frac{1}{2}$ fache Titerdosis. Nach dem Zusatz der sensibilisierten Hammelblutkörperchen gelangen alle Röhrchen des Hauptversuches und der Kontrolle, nochmals gründlichst geschüttelt, auf eine halbe Stunde in den Brutschrank. Nach dieser Zeit erfolgt die Ablesung, welche zweckmäßig nach einstündigem Verweilen der Röhrchen bei Zimmertemperatur oder am nachfolgenden Tage wiederholt wird.

Nach der Entschließung des Reichsgesundheitsrates fällt die Ausführung der Wassermannschen Reaktion, da „die dabei verwendeten Materialien menschlicher Herkunft den Ansteckungsstoff der Syphilis enthalten können“, unter die Vorschriften über Krankheitserreger (Bekanntmachung des Reichskanzlers vom 21. November 1917, R. G. Bl. 1917, S. 1069). Bei der Anstellung der Wassermannschen Reaktion ist daher die vom Reichsgesundheitsrat am 11. Juli 1919 beschlossene amtliche „Anleitung zur Ausführung der Wassermannschen Reaktion“ zu befolgen. Diese Verordnung gilt ab 1. Januar 1921.

Zur Ausführung der Wassermannschen Reaktion sind nach dieser Vorschrift nur staatlich geprüfte Extrakte und als Ambozeptor nur staatlich geprüfte hammelblutlösende Kaninchensera zu verwenden. Andere Extrakte und Ambozeptoren dürfen nicht benutzt werden. Das Komplement muß von den Untersuchungsstellen selbst gewonnen und die Hammelblutkörperchenaufschwemmung muß von den Untersuchungsstellen selbst hergestellt werden. Das Komplement darf nur von Meerschweinchen, die noch nicht zu anderen Versuchen verwendet worden sind, stammen. Es soll frisch und höchstens am vorhergegangenen Tage entnommen sein. Die Aufbewahrung des Meerschweinchenseras muß in letzterem Falle auf Eis oder im Eisschrank erfolgen. Es empfiehlt sich, das Komplement von mehreren Tieren zu mischen. Die roten Hammelblutkörperchen müssen durch sorgfältiges dreimaliges Waschen

mit der mindestens 5fachen Menge 0,85%iger Kochsalzlösung und nachfolgendes Ausschleudern von allen Resten anhaftenden Serums befreit werden. Die als Bodensatz ausgeschleuderten Blutkörperchen sind mit steriler 0,85%iger Kochsalzlösung derartig aufzuschwemmen, daß die Blutkörperchenaufschwemmung stets in gleicher Dichte benutzt wird und der Mischung von 1 ccm Bodensatz und 19 ccm 0,85%iger Kochsalzlösung entspricht. Bei der Versuchsanordnung sind folgende Vorschriften zu beachten. Das menschliche Serum darf nur in inaktiviertem Zustande untersucht werden, d. h. nach $\frac{1}{2}$ stündiger Erhitzung im Wasserbad auf 55—56° C. Je ein Teil des inaktivierten Serums ist mit 4 Teilen steriler 0,85%iger Kochsalzlösung zu verdünnen. Jedes menschliche Serum muß gleichzeitig mit mindestens 3 verschiedenartigen Extrakten, darunter möglichst einem aus syphilitischer Leber gewonnenen Extrakt untersucht werden. Es empfiehlt sich indessen, besonders auch bei Wiederholungen der Untersuchung und bei früher bereits sicher festgestellter Lues mit 5 Extrakten zu arbeiten. Die Gebrauchsdosis der einzelnen Extrakte ist durch Vergleichsprüfung an einer größeren Reihe als „sicher positiv“ und „sicher negativ“ bekannten Menschensera ausprobiert. Auf den Fläschchen ist angegeben, mit wie viel physiologischer Kochsalzlösung 1,0 ccm des Extraktes verdünnt werden muß, damit die Gebrauchsdosis beim Arbeiten mit je 0,5 ccm der einzelnen Komponenten in 0,5 ccm der Verdünnung enthalten ist. Die Extrakte müssen kurz vor Ansetzen des Versuches durch Zugabe der entsprechenden Mengen steriler physiologischer Kochsalzlösung verdünnt werden. In welcher Art (unter Schütteln, langsam oder schnell usw.) die Verdünnung zu erfolgen hat, geht aus der den Fläschchen beigegebenen Anweisung hervor. Die Wassermannsche Reaktion wird in der Weise ausgeführt, daß jede der fünf in Betracht kommenden Komponenten in einem Flüssigkeitsvolumen von 0,5 ccm enthalten ist. Das Gesamtvolumen beträgt demnach in jedem einzelnen Versuchsröhrchen 2,5 ccm. Aus Sparsamkeitsrücksichten darf die Flüssigkeitsmenge der einzelnen Komponenten auch auf 0,25 ccm, das Gesamtvolumen auf 1,25 ccm herabgesetzt werden. Vor Ausführung der Wassermannschen Reaktion ist jeweils die Wirksamkeit des benutzten Komplements und des hämolytischen Ambozeptors in Vorversuchen zu bestimmen. Das Komplement wird sowohl in den Vorversuchen wie auch im Hauptversuch in zehnfacher Verdünnung (ein Teil Meerschweinchenserum + 9 Teile steriler 0,85%iger Kochsalzlösung) bzw. in 20facher Verdünnung (1 Teil Meerschweinchenserum + 19 Teile steriler 0,85%iger Kochsalzlösung) verwendet. Von dem hämolytischen Ambozeptor (hammelblutkörperchenlösendes Kaninchen-serum) werden, um die im Hauptversuch anzuwendende „Gebrauchsdosis“ zu ermitteln, absteigende Mengen (bzw. verschiedene Verdünnungen) geprüft, um zunächst die kleinste, völlig lösende Dosis festzustellen. Zugleich wird unter Verwendung eines Extraktes die eigenhemmende (antikomplementäre) Wirkung der Extraktverdünnung auf das jeweils benutzte Komplement durch folgende Feststellung berichtet. Es werden einerseits Mischungen von absteigenden Mengen von Ambozeptor und Hammelblutaufschwemmung (sensibilisierte rote Blutkörperchen), andererseits ein Gemisch von Komplement und von Extraktverdünnung hergestellt. Nach 45 Minuten langem Verweilen dieser Gemische im Brutschrank werden den Ambozeptor und Hammelblutkörperchenaufschwemmung enthaltenden Röhrchen gleiche Mengen des

Gemisches von Komplement und Extraktverdünnung zugefügt, so daß die unter diesen Bedingungen völlig lösende Dosis des Ambozeptors ermittelt wird. Zur Bestimmung der völlig lösenden Ambozeptordosis werden zunächst im Vorversuch A die Ambozeptorverdünnungen $\frac{1}{3000}$ und $\frac{1}{12000}$ hergestellt. Von diesen beiden Verdünnungen werden je 1,5, 1,0, 0,75 und 0,5 ccm mit 0,85%iger Kochsalzlösung auf 1,5 ccm aufgefüllt, mit 0,5 ccm 10%igen Meerschweinchenserums und 0,5 ccm 5%iger Hammelblutkörperchenaufschwemmung gemischt und 1 Stunde im Brutschrank (oder $\frac{1}{2}$ Stunde im Wasserbad bei 37°) gehalten. Zur Ermittlung der eigenhemmenden Extraktwirkung werden im Vorversuch B von der Ambozeptorverdünnung 1 : 100 0,5 bzw. 0,25 ccm, von der Ambozeptorverdünnung 1 : 300 je 0,5, 0,3, 0,2, 0,15 und 0,1 ccm mit physiologischer Kochsalzlösung auf 0,5 ccm aufgefüllt, mit 0,5 ccm 5%iger Hammelblutkörperchenaufschwemmung gemischt und 45 Minuten bei 37° gehalten. Hierauf erhält jedes Röhrchen 1,5 ccm einer gleichfalls zuvor 45 Minuten im Brutschrank gehaltenen Mischung von 0,5 ccm Extraktverdünnung, 0,5 ccm physiologischer Kochsalzlösung und 0,5 ccm 10%igen Meerschweinchenserums. Die Ablesung erfolgt nach einstündigem Erwärmen der Röhrchen auf 37°. Während also im Vorversuch A die Ambozeptorverdünnungen: $\frac{1}{1000}$, $\frac{1}{1500}$, $\frac{1}{2000}$, $\frac{1}{3000}$, $\frac{1}{4000}$, $\frac{1}{6000}$, $\frac{1}{8000}$, $\frac{1}{12000}$ (berechnet auf 1 Volumen von 0,5 ccm) untersucht werden, handelt es sich im Vorversuch B um die Ambozeptorverdünnungen: $\frac{1}{100}$, $\frac{1}{200}$, $\frac{1}{300}$, $\frac{1}{500}$, $\frac{1}{750}$, $\frac{1}{1000}$, $\frac{1}{1500}$. Aus dem Vorversuch B ergibt sich die völlig lösende Ambozeptordosis bei vorheriger Einwirkung des Extraktes auf das Komplement. Sie ist durch die antikomplementäre Extraktwirkung bzw. durch Abschwächung des verdünnten Komplementes größer als bei der einfachen Bestimmung des Ambozeptortiters im Vorversuch A. Es muß daher einerseits mindestens die im Versuch B völlig lösende Ambozeptormenge, andererseits mindestens die 4fache der in Reihe A ermittelten Titerdosis für den Hauptversuch angewandt werden. Enthält z. B. in Vorversuch A das Röhrchen 1 : 2000 die kleinste, völlig lösende Dosis, im Versuch B das Röhrchen 1 : 500, so ergibt sich als Gebrauchsdosis 0,5 ccm der 500fachen Ambozeptorverdünnung. Enthält aber z. B. im Vorversuch A Röhrchen 1 : 2000 die völlig lösende Dosis, im Versuch B aber Röhrchen 1 : 200, so ergibt sich als Gebrauchsdosis für den Hauptversuch 0,5 ccm einer Ambozeptorverdünnung von 1 : 200. Enthält endlich im Vorversuch A Röhrchen 1 : 2000 die völlig lösende Dosis im Versuch B aber Röhrchen 1 : 1000, so ergibt sich als Gebrauchsdosis 0,5 ccm der Ambozeptorverdünnung 1 : 500. Da nach den Reichsvorschriften einer der benützten Extrakte im Hauptversuch mit 20facher Verdünnung des Komplements angesetzt werden soll (der Parallelversuch mit Komplement 1 : 10 ist nicht vorgeschrieben), sind die beiden Vorversuche A und B in gleicher Weise für eine 20%ige Komplementverdünnung anzusetzen. Dabei ist im Versuchsteil B derjenige Extrakt zu verwenden, der auch im Hauptversuch bei 20facher Komplementverdünnung benützt wird. Die Gebrauchsdosis ergibt sich auch in diesem Falle aus den oben erörterten Regeln. Um eine Gewähr dafür zu haben, daß im Hauptversuch einerseits eine hinreichende Komplementmenge vorhanden ist, andererseits ein Komplementüberschuß vermieden wird, empfiehlt es sich, unter Verwendung der nach den hämolytischen Vorversuchen A und B bestimmten Gebrauchsdosen des Ambozeptors den Grad der Komplementwirkung quantitativ auszuwerten. Ein derartiger Kontrollversuch

gestaltet sich folgendermaßen: Von der Komplementverdünnung 1 : 20 werden 1,0, 0,5 und 0,25 ccm von einer Komplementverdünnung 1 : 160 werden 1,0 und 0,5 ccm mit physiologischer Kochsalzlösung auf 1,25 aufgefüllt, mit je 0,5 ccm der Ambozeptorgebrauchsdosis für Komplement 1 : 10 bzw. 1 : 20 gemischt und hierauf mit 0,5 ccm 5%iger Hammelblutkörperchenaufschwemmung versetzt. Die fertigbeschiedenen Röhrrchen werden eine Stunde im Brutschrank oder $\frac{1}{2}$ Stunde im Wasserbad von 37° gehalten. Danach werden diejenigen Röhrrchen der beiden Versuchsreihen bestimmt, in denen gerade noch völlige Lösung der Blutkörperchen eingetreten ist. Die beiden Röhrrchen geben den Komplementtiter an und zeigen, ob in den Komplementverdünnungen 1 : 10 bzw. 1 : 20 des Hauptversuches hinreichend und nicht zu viel Komplement enthalten ist. Der Komplementgehalt ist hinreichend, wenn die Komplementverdünnungen 1 : 10 bzw. 1 : 20 das Doppelte des Komplementtiters enthalten, d. h. wenn in den entsprechenden (1 : 20 bzw. 1 : 40) Röhrrchen des Kontrollversuches gerade noch völlige Lösung der Blutkörperchen eingetreten ist. Ist die hämolytische Wirkung geringer, so liegt ein schwacher Komplementgehalt vor, ist sie stärker, so ist ein Komplementüberschuß vorhanden. Dieser Versuch ist nur als Sicherung für die Beurteilung einer Versuchsreihe an einem jeweiligen Tage zwecks Berücksichtigung des schwankenden Komplementtiters aufzufassen. Wenn also z. B. aus dem Versuche hervorgeht, daß das Meerschweinchenserum sehr komplementarm war, und im Hauptversuch eine auffallende Menge von partiellen Hemmungen vorhanden ist, so mahnt diese Kontrolle zur Vorsicht in der Beurteilung positiver Fälle bzw. zur Neuanschaltung des Versuches mit anderem Komplement. Im Hauptversuch werden zunächst nur das menschliche Serum, die Extrakte und das Komplement miteinander gemischt und alle Röhrrchen eine Stunde bei 37° gehalten. Hierauf erfolgt der Zusatz der sensibilisierten Hammelblutkörperchen. Zur Sensibilisierung sind Ambozeptorverdünnungen und Hammelblutkörperchenaufschwemmung gut zu mischen und eine halbe Stunde bei 37° im Brutschrank zu halten. Die Röhrrchen kommen nach kräftigem Schütteln ihres nunmehr überall 2,5 ccm betragenden Gesamtinhaltes wiederum bei 37°. Durch zeitweise Betrachtung der Röhrrchen wird der Verlauf der Reaktion beobachtet und der Zeitpunkt festgestellt, an dem in den Kontrollröhrrchen die Blutkörperchen überall völlig gelöst sind. Alsdann wird das Ergebnis festgestellt. Außer der eigentlichen Prüfung der zu untersuchenden Proben muß durch Vergleichsuntersuchungen festgestellt werden: a) daß das verwendete hämolytische System durch alleinigen Zusatz der Extrakte in seiner Wirksamkeit nicht beeinflußt wird („Extraktkontrollen“), b) daß ein aus früheren Versuchen als „sicher negativ“ bekanntes Menschenserum bei richtiger Versuchsanordnung keine Hemmung der Hämolyse bewirkt, c) daß aber durch ein aus früheren Versuchen als „sicher positiv“ bekanntes Menschenserum Hemmung der Hämolyse hervorgerufen wird („Standardkontrollen“), d) daß ohne Zusatz der Extrakte die zu untersuchenden Seren in der Menge von 1,0 der Verdünnung 1 : 5 das hämolytische System in seiner Wirksamkeit nicht beeinträchtigen („Serumkontrollen“). Für die Beurteilung des Reaktionsausfalles in den einzelnen Röhrrchen sind die Bezeichnungen: + + + +, + + +, + +, ± und — vorgeschrieben. Es bedeutet: + + + + = Blutkörperchen ungeöst, darüberstehende Flüssigkeit farblos; + + + = Blutkörperchen fast ungelöst, darüberstehende Flüssigkeit schwach

rosa gefärbt, ++ = zu etwa $\frac{1}{2}$ gelöst (sog. „große Kuppe“), ± = zu $\frac{3}{4}$ oder mehr gelöst (sog. „kleine Kuppe“), — = völlig gelöst (klare, lackfarbenrote Flüssigkeit). Für die Festsetzung des Gesamturteils sind folgende Gesichtspunkte maßgebend: das Serum ist als positiv zu bezeichnen, wenn bei der Mehrzahl der verwendeten Extrakte (also bei Verwendung von drei Extrakten bei zwei Extrakten, bei der Verwendung von fünf Extrakten bei drei Extrakten), völlige oder fast völlige Hemmung der Hämolyse festzustellen war (++++, +++). Ist nur bei der Minderheit der verwendeten Extrakte völlige Hemmung festzustellen oder ist bei allen bzw. der Mehrzahl der Extrakte eine Kuppe (++ oder ±) vorhanden, so ist das Serum als „verdächtig“ zu bezeichnen. Ergibt sich aus der Anamnese früher festgestellte Lues, so ist das Ergebnis nach der positiven Seite zu deuten. Ist die Hemmung der Hämolyse nur bei demjenigen Extrakt vorhanden, der mit 20fach verdünntem Meerschweinchenserum angesetzt wird, so darf das Ergebnis nicht als positiv, sondern nur als „verdächtig“ bezeichnet werden.

Schon kurz nach der Entdeckung der Wassermannschen Reaktion und den hieran geknüpften Untersuchungen über die theoretischen Grundlagen und die praktische Verwertbarkeit dieser Methode sind von zahlreichen Forschern Versuche angestrebt worden, um die verwickelte Komplementbindungsmethode völlig auszuschalten und auf anderem Wege die Serodiagnose der Syphilis zu ermöglichen. Die tatsächliche Grundlage der hierzu ausgearbeiteten Verfahren bilden einerseits neuentdeckte, für Lues mehr oder weniger charakteristische Serumeigenschaften, andererseits mehr oder weniger leicht ausführbare Methoden, um auch ohne den bei der Wassermannschen Reaktion üblichen Indikator der Hämolyse die Extrakt-Serumverbindung in sinnfälliger Weise zum Ausdruck zu bringen. Die auf diesen Versuchen begründeten, neueren Luesreaktionen lassen sich somit zwanglos in zwei Gruppen einteilen: In die Methoden der direkten Bestimmung der pathologischen Serumveränderung und in die Methoden der indirekten Feststellung derselben durch Sichtbarmachung der Serum-Extraktvereinigung. Zwecks besserer Übersicht sei diese Gruppierung bei den nachfolgenden Besprechungen beibehalten.

Von den Methoden, welche die pathologischen Eigenschaften der Luesseren direkt zu bestimmen versuchen, sind neben den von einer Reihe von Forschern empfohlenen Präzipitationsreaktionen, die Versuche von Manoiloff, Segale, Pick und Pribram, Elfer, Wladyczko, Weil und Schürmann zu erwähnen. Sämtliche, auf den Untersuchungen dieser letzteren Autoren aufgebauten Luesreaktionen besitzen nur mehr ein theoretisches und ein historisches Interesse. So fand Manoiloff, welcher — wie oben bereits erwähnt, — an Stelle des Organextraktes die Verwendung von normalem Hundemagensaft empfohlen hat, daß durch Hitze koagulierte und auf 37° erwärmte Luesseren in bestimmten Zeiten schneller durch Magensaft verdaut werden, als entsprechend vorbehandelte Normalseren. Segale will beobachtet haben, daß ozonisierte Luesserren im Gegensatz zu Normalseren Komplement binden können. Pick und Pribram geben an, daß ätherextrahierte Luesserren, nicht aber mit Äther vorbehandelte Normalseren auch ohne Zusatz von Organextrakt eine Komplementverankerung hervorrufen. Elfer untersuchte die relative

innere Reibung und Oberflächenspannung der Luesseren und stellte dabei fest, daß sich die gefundenen Werte durchwegs an der oberen Grenze der Normalwerte halten. Wladyczko glaubte eine Wechselbeziehung zwischen Wassermannscher Reaktion und dem Grade der Toxizität des menschlichen Blutserums annehmen zu können. Nach den Versuchen von Wladyczko an Meer-schweinchen bedingt die Injektion von Menschenserum, welches eine positive bzw. eine negative Wassermannsche Reaktion zeigt, einen Unterschied in den Erscheinungen der Serumanaphylaxie sowie einen Unterschied in der Dosis letalis minima bei den anaphylaktischen Erscheinungen. Die Seren mit positiver Wassermannscher Reaktion wären nach Wladyczko toxischer als Normalseren. Auf noch einem anderen Wege hat Weil die Serodiagnose der Syphilis zu stellen versucht, indem er nämlich nachweisen konnte, daß die Erythrozyten des Syphilitikerblutes im Vergleich zu denen des normalen Menschenblutes eine erhöhte Resistenz der Kobragifthämolyse gegenüber aufweisen. Nach Weil wird das zu untersuchende Blut zu einer Lösung von Natriumziträt gegeben, gut gewaschen und im Verhältnis von 1 : 25 mit physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Zur vorläufigen Feststellung wird 1,0 ccm dieser Blutkörperchenaufschwemmung mit der gleichen Menge einer Kobragiftverdünnung von 1 : 8000 und einer solchen von 1 : 15000 vermischt und 30 Minuten bei 37° gehalten. Sind die Blutkörperchen im Röhrchen 1 : 8000 ungelöst, so ist die Reaktion positiv; ist im Röhrchen 1 : 15 000 Hämolyse eingetreten, so ist das Resultat negativ. Nach dieser orientierenden Prüfung werden feinere Abstufungen der Kobragiftverdünnung hergestellt und wie oben mit Blutkörperchenaufschwemmung gemischt. Eine Farbenreaktion ist von Schürmann angegeben. Schürmann gibt 0,5 ccm der Mischung von 0,5 Phenol + 0,62 ccm 5%iger Eisenchloridlösung + 34,5 ccm Aqua destillata auf 0,5 ccm Serum, welchem erst ein Tropfen Perhydrol zugesetzt wird, und erhält bei Luesseren, nicht aber bei Normalseren eine schwarzbraune, undurchsichtige zähe Flüssigkeit.

An technischer Einfachheit werden die gewiß interessanten, diagnostisch aber wenig zuverlässigen Reaktionen von Manoiloff, Segale, Pick und Pribram, Elfer, Wladyczko, Weil und Schürmann von den Präzipitationsreaktionen übertroffen, welche durch die serochemischen Untersuchungen von Klausner, Sachs und Altmann, Bruck, Porges und Meier, Elias-Neubauer, Porges und Salomon, Hermann und Perutz sowie Teruchi und Toyoda bekannt geworden sind und der weiteren Forschung als wertvolle Unterlage gedient haben.

Klausner hat zuerst auf die theoretisch bemerkenswerte Tatsache aufmerksam gemacht, daßluetische Seren bei Zusatz von destilliertem Wasser einen bei weitem reichlicheren Niederschlag liefern als gleichbehandelte Normalseren. Bei seiner hierauf gegründeten Luesreaktion, welche lediglich eine Globulin-fällung darstellt, gibt Klausner 0,7 ccm destilliertes Wasser auf 0,2 ccm aktiven Menschenserums und läßt diese Mischung 24 Stunden bei Zimmer-temperatur stehen. Bildet sich innerhalb dieser Zeit ein weißlicher Globulin-niederschlag, so bezeichnet Klausner die Reaktion als positiv. Die Klausner-sche Reaktion findet sich neben Lues, gelegentlich auch bei anderen Erkrankungen, wie z. B. bei Tuberkulose. Im Anschluß an die Klausnersche

Reaktion haben Sachs und Altmann umfangreiche Fällungsversuche mit verdünnter Salzsäure, Alkohol, Azeton, Ammoniumsulfat, Mastix, Phenol und verschiedenen Farbstoffen ausgeführt und gefunden: a) daß es möglich ist, durch Eiweißfällungsmittel, insbesondere Alkohol und Salzsäure, deutlichere Unterschiede im Verhalten der Serumproben zu erreichen, als bei der einfachen Klausnerschen Reaktion, b) daß durch Lagern oder durch Inaktivierung des Serums entsprechend der Aziditätsverminderung sowohl die Fällungsreaktionen als auch die Wassermannsche Reaktion abgeschwächt bzw. aufgehoben werden können, c) daß der positive Ausfall der Klausnerschen Reaktion (Globulinfällung) keineswegs allein vom Globulingehalt, vielmehr auch von der Alkaleszenz bzw. Azidität des Serums abhängig ist. Nach Sachs und Altmann bilden derartige Fällungsreaktionen keinen vollwertigen Ersatz für die Wassermannsche Reaktion. Das gleiche gilt für die Salpetersäurefällungsmethode von Bruck. Eine Verbesserung der Fällungstechnik schienen demgegenüber die serochemischen Untersuchungen von Porges und Meier, Elias-Neubauer-Porges und Salomon, Hermann und Perutz sowie Teruuchi und Toyoda zu ergeben, indem diese Autoren zu ihren Fällungsreaktionen chemisch rein dargestellte Extraktbestandteile (gallensaure Salze Lezithin, Cholesterin, Cuorin usw.) benutzen. Porges und Meier wählen für ihre Versuche eine 1%ige wässrige Lezithinemulsion, von welcher sie 0,2 ccm auf 0,2 ccm Serum und 0,8 ccm physiologischer Kochsalzlösung geben und hierauf die Mischung 5 Stunden bei 37°, dann 24 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahren. An Stelle von Lezithin verwenden Elias-Neubauer-Porges und Salomon eine 1%ige wässrige Lösung von glykocholsaurem Natron. Von dieser Lösung mischen sie 0,2 ccm mit 0,2 ccm inaktivierten Serums und lassen die Mischung für 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Diese Reaktion ist von Hermann und Perutz geändert worden, indem diese Autoren neben Natrium glycocholicum auch noch Cholesterin verwenden. Nach Hermann und Perutz werden 0,4 ccm frischen, klaren, eine halbe Stunde auf 56° erwärmten Serums mit 0,2 ccm einer frisch bereiteten 2%igen Lösung von glykocholsaurem Natron in destilliertem Wasser sowie mit 0,2 ccm von einer mit destilliertem Wasser im Verhältnis von 1 : 19 verdünnten Stammlösung glykocholsaures Natrium 2 g, Cholesterin 0,4 g, 95%iger Alkohol 100 g gemischt. Die Mischung wird gut umgeschüttelt und bleibt 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Die Hermann-Perutzsche Methode ist später von Ellermann modifiziert worden. Ellermann stellt sich aus 3 Volumenteilen, Cholesterinsuspension (1 : 25 in 0,9%iger NaCl-Lösung) und ein Volumenteil 1,2%iger wässriger Lösung von Natrium glycocholicum eine Mischung her und gibt davon 0,4 ccm auf 0,4 ccm Serum. Eine verfeinerte Fällungsreaktion glaubten schließlich noch Teruuchi und Toyoda mit der Benutzung des aus Ochsenherzmuskeln gewonnenen Cuorins zu erzielen.

Eine besondere Besprechung verlangen in diesem Zusammenhange noch die Kolloidfällungsmethoden, welche von Lange, Emanuel, Jacobsthal und Kafka sowie von Kirchberg zur serologischen Luesdiagnose im Liquor cerebrospinalis beschrieben worden sind. Die Liquorreaktionen beruhen auf der Verwendung von kolloidalen Lösungen von Gold (Lange), Mastix (Emanuel, Jacobsthal-Kafka) und Berlinerblau (Kirchberg). Neben der großen theoretischen Bedeutung besitzen diese Liquorreaktionen einen hohen prak-

tischen Wert, da mit ihnen verschiedene Erkrankungen des Zentralnervensystems differenziert werden können.

Die systematischen Untersuchungen, welche von Zsigmondy über die Veränderungen des von diesem Autor in die Kolloidforschung eingeführten Goldhydrosols angestellt worden sind, ergaben die interessante Tatsache daß gewisse hydrophile Kolloide, wie Eiweiß, Gelatine, Kasein usw. die Ausflockung einer kolloidalen Goldlösung durch Elektrolyte und Hydrosole verhindern. Der scharfe Farbenumschlag, den Elektrolyte in rotem Goldhydrosol (Au_F) hervorrufen, macht die Goldlösung besonders geeignet, um diese sog. kolloidale Schutzwirkung der genannten Substanzen (Schutzkolloide) näher zu charakterisieren. Dies geschieht mit Hilfe der von Zsigmondy eingeführten „Goldzahl“. Als „Goldzahl“ bezeichnet Zsigmondy diejenige Anzahl Milligramm Schutzkolloid, welche eben nicht mehr ausreicht, den Farbenumschlag von 10,0 ccm hochroter Goldlösung (Au_F) gegen Violett oder dessen Nuancen zu verhindern, welcher ohne Kolloidzusatz durch 1,0 ccm 10%iger Kochsalzlösung hervorgerufen wird. Diese Bestimmung der Goldzahl kann man nun einerseits zur quantitativen Bestimmung eines bekannten gelösten Eiweißkörpers benutzen, andererseits kann man damit einen Eiweißkörper als solchen identifizieren. Diese Versuche hat Lange am Liquor cerebrospinalis durchgeführt und dabei gefunden, daß pathologische Zerebrospinalflüssigkeiten trotz ihres erhöhten Eiweißgehaltes in gewissen Verdünnungsgraden keine Schutzwirkung auf die kolloidale Goldlösung ausüben können. Es zeigte sich vielmehr, daß der pathologische Liquor im Gegensatz zu den theoretischen Voraussetzungen selbst imstande ist, Goldlösungen zu fällen. Auf diesen wertvollen Feststellungen hat nun Lange seine Goldhydrosolmethode aufgebaut. Die Herstellung der kolloidalen Goldlösung erfolgt nach Lange so, daß man zu 1000 ccm ganz frisch doppelt destillierten Wassers 10 ccm 1%iger Goldchloridlösung und 10,0 ccm 2%iger Pottasche zugibt und nach Aufkochen und Auslöschten der Flamme unter starkem Umschütteln 10,0 ccm 1% Formol (1,0 ccm der käuflichen konzentrierten Formaldehydlösung auf 100 H_2O) schnell, aber portionsweise zufließen läßt. Nach einiger Zeit färbt sich die Flüssigkeit schwachrosa, die Farbe wird allmählich dunkler, bis sie schließlich einen prachtvollen sattpurpurroten Ton annimmt. Das Goldsol muß auch im auffallenden Lichte in dicken Schichten vollkommen klar und durchsichtig sein; manche Präparate zeigen einen rauchigen Oberflächenschimmer, der die Lösung wenigstens im schwachen auffallenden Lichte undurchsichtig macht. Lösungen mit dem geringsten blauen Ton sind für die Reaktion nicht zu gebrauchen, da mit ihnen in keiner Weise exakte Resultate zu erzielen sind. Um die Globuline und Nukleoproteide des Liquors durch Wasserzusatz nicht ungünstig zu beeinflussen (auszufällen), wählt Lange als Verdünnungsflüssigkeit eine 0,4%ige Kochsalzlösung, von welcher 1,0 ccm die Farbe von 5,0 ccm Goldsol nicht verändert. Zur Anstellung der Reaktion setzt Lange von dem steril aufgefangenen Liquor mit 0,4%iger Kochsalzlösung die Verdünnungsreihe: $\frac{1}{10}$, $\frac{1}{20}$, $\frac{1}{40}$. . . bis $\frac{1}{20000}$ an und gibt auf je 1,0 ccm dieser Verdünnungen 5,0 ccm Goldlösung. Hierauf bleiben die Röhrchen bei Zimmertemperatur stehen; das Resultat wird nach einigen Minuten, nach $\frac{1}{2}$ Stunde und nach 24 Stunden abgelesen. Während der normale Liquor bei dieser Versuchsanordnung die Goldlösung vollständig und dauernd unverändert läßt, flockt der pathologische Liquor das kolloidale Gold aus,

d. h. der Liquor bewirkt einen Farbenumschlag der ursprünglich purpurroten Goldlösung über Blaurot, Violett, Blau, Blauweiß, nach Weiß. Bei dem Farbenumschlag in Weiß, der stärksten Reaktion, bildet das ausgeflockte Gold einen blauschwarzen Niederschlag. Erfolgt bei irgendeiner Verdünnung des Liquors eine Ausflockung, so weist dies auf pathologische Veränderungen hin. Insbesondere lassen sich luetische Affektionen des Zentralnervensystems schon zu einer Zeit nachweisen, wo die Wassermannsche Reaktion noch nichts erkennen läßt und auch keinerlei subjektive Symptome festzustellen sind. Die Reaktion läßt auch auf eine luetische Erkrankung (Tabes, Paralyse, Lues cerebri) in solchen Fällen schließen, in welchen auch an eine andere Erkrankung des Gehirns bzw. Rückenmarkes gedacht werden könnte. Derartige Erkrankungen (Meningitis, Tumor, Blutung) unterscheiden sich von Lues durch eine Verschiebung der Ausflockungszone.

Um die unvermeidlichen Schwierigkeiten zu umgehen, welche mit der Herstellung einer brauchbaren Goldlösung verknüpft sind, hat Emanuel die Benutzung einer Mastixemulsion vorgeschlagen, welche in ähnlicher Weise mit pathologischem Liquor reagiert wie das Langesche Goldhydrosol. Zur Gewinnung der Mastixemulsion werden nach Emanuel 10 g Mastix in 100,0 ccm absoluten Alkohol gelöst. Für den Gebrauch wird zunächst 1,0 ccm dieser zuvor filtrierten Stammlösung mit 9,0 ccm absoluten Alkohol vermischt und rasch in 40,0 ccm Aqua destillata eingeblasen. Diese Mastixemulsion ist so eingestellt, daß 1,0 ccm derselben durch 1,0 ccm 1,25%iger Kochsalzlösung sofort ausgeflockt wird. Für die Anstellung der Reaktion sind 5 Reagenzröhrchen erforderlich. Röhrchen 1 wird mit 1,5 ccm, die übrigen mit 1,0 ccm 1,25%iger Kochsalzlösung beschickt. In Röhrchen 1 wird nun 0,5 ccm der zu untersuchenden Spinalflüssigkeit eingefüllt, nach guter Vermischung wird 1,0 ccm in das 2. Röhrchen übertragen; hieraus nach Vermischung 1,0 ccm in das 3. Röhrchen usw. Das 5. Röhrchen bleibt frei. Nun kommt in jedes der 5 Röhrchen 1,0 ccm der Mastixemulsion. Nach kurzem Umschütteln kann der Eintritt der Reaktion sogleich beobachtet werden; das endgültige Resultat wird nach weiteren 12 Stunden verzeichnet. Wie Emanuel feststellen konnte, bleiben bei dieser Versuchsanordnung Röhrchen 1 bis 4 in Übereinstimmung mit der Langeschen Goldhydrosolmethode unverändert. Während aber dort auch die Kontrolle infolge des geringen Elektrolytgehaltes stabil bleibt, tritt hier in Röhrchen 5 sofortige Ausflockung ein. Ganz anders verläuft die Reaktion bei Verwendung der auch nach Lange am stärksten flockenden Spinalflüssigkeiten von Paralytikern. Hier tritt in allen 5 Röhrchen sofortige Fällung ein. Zwischen diesen beiden Extremen gibt es nun Übergänge und zwar macht sich eine ganz schwache Reaktion durch Flockung im 4. Röhrchen kenntlich, bei etwas stärkerer Reaktion tritt auch im 3. Röhrchen eine Fällung ein. Die Flockung tritt dann aber bei weiterer Verstärkung nicht im 2. Röhrchen, sondern im 1. Röhrchen mit Überspringen des 2. Röhrchens auf. Derartige sog. „unregelmäßige Reihen“ sind nach den Versuchen von Bechhold, Neißer und Friedemann sowie Landsteiner und Jagic, Biltz und anderen für manche Kolloidreaktionen charakteristisch und können auch bei der Langeschen Goldsolreaktion gelegentlich beobachtet werden. Für das Zustandekommen der Mastixreaktion glaubt Emanuel an das Auftreten von fällenden Stoffen im pathologischen Liquor. Setzt man nämlich die obige Versuchsreihe mit so gering konzentrierten Koch-

salzlösungen an, daß im Kontrollröhrchen keine Fällung eintritt, so ruft der pathologische Liquor trotzdem eine Flockung hervor. Dieser positive Ausfall der Mastixreaktion kann also unmöglich mit der Annahme erklärt werden, daß das im normalen Liquor wirksame Schutzkolloid in der pathologischen Zerebrospinalflüssigkeit nicht vorhanden ist. Gegen diese Annahme sprechen auch weitere Versuche von Emanuel, bei denen normaler und pathologischer Liquor gemischt wurden. Hier zeigte sich, daß der pathologische Liquor trotz Anwesenheit einer ausreichenden Menge von Schutzkolloid eine Ausflockung hervorruft. Ferner muß nach Emanuel angenommen werden, daß das im normalen Liquor vorhandene Schutzkolloid den Mastix zwar gegen Elektrolyte, nicht aber gegen den wirksamen Körper des pathologischen Liquors zu schützen vermag. Denn die Mischungen verhalten sich nicht anders, als wenn der pathologische Liquor mit Kochsalzlösung verdünnt worden wäre. Es ist nicht uninteressant, daß die aus Blutserum hergestellte Globulinfraktion ganz ähnliche Reaktionen mit Mastix gibt wie der pathologische Liquor.

Die Emanuelsche Mastixreaktion ist von Jacobsthal und Kafka verfeinert worden, indem diese Autoren einerseits eine längere Verdünnungsreihe ($\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{8000}$) ansetzen und andererseits die jeweilige Mastixlösung in einem besonderen Vorversuche auf ihre Elektrolytempfindlichkeit Kochsalz gegenüber prüfen. Mit diesem Titrierungsversuch bestimmen Jacobsthal und Kafka zwei Grenzkonzentrationen, nämlich: a) das letzte Röhrchen, das gegenüber den vorausgehenden noch nicht getrübt erscheint, und b) das 1. Röhrchen, in dem deutlicher Ausfällung aufgetreten ist. Mit diesen beiden Kochsalzkonzentrationen wird der Hauptversuch angesetzt. Beim Hauptversuche werden für jede Konzentration zwölf Verdünnungen angesetzt. Man füllt in das 1. Röhrchen 1,5 ccm, in die übrigen 11 Röhrchen je 1,0 ccm der betreffenden Kochsalzkonzentration. Die Liquorverdünnungen werden nun so hergestellt, daß man in das erste Röhrchen jeder Reihe 0,5 ccm Liquor gibt und nach Mischung 1,0 ccm in das nächste Röhrchen überträgt usw. (1,0 ccm aus dem letzten Röhrchen wird weggegossen). Dann kommt in jedes Röhrchen je 1,0 ccm der Mastixversuchslösung und die Mischungen bleiben 18 bis 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen.

Eine weitere Liquorreaktion ist noch von Kir ch berg mit Hilfe von Berlinerblau ausgearbeitet worden, da der normale Liquor die kolloidale Berlinerblau-Lösung unverändert läßt, während der pathologische Liquor das Berlinerblau ausflockt. Zur Herstellung der Berlinerblau-Lösung wird 1,0 g Berlinerblau mit 5,0 ccm einer 5%igen Oxalsäure auf 100,0 ccm Aqua destillata in der Kälte gelöst. Die Auflösung des Berlinerblau erfolgt rasch und vollständig; die so erhaltene Stammlösung ist im Gegensatz zur Mastixlösung monatelang haltbar und nicht so wie die Goldlösung vom Elektrolytgehalt der Gläser und des Wassers abhängig. Zur Ausführung der Reaktion wird eine Verdünnungsreihe des Liquors mit 0,4%iger Kochsalzlösung ($\frac{1}{10}$, $\frac{1}{20}$, . . . $\frac{1}{1280}$) in Mengen von je 1,0 ccm hergestellt und hierzu je 5,0 ccm der 1 : 10 mit Aqua destillata verdünnten Berlinerblau-Lösung gegeben. Die Reaktion beginnt schon nach wenigen Minuten und ist nach 1 bis 2 Stunden beendet; zweckmäßig werden die Resultate erst nach 24stündigem Stehen der Röhrchen bei Zimmertemperatur abgelesen. Während bei der Goldhydrosol- und Mastixreaktion das Flockungsoptimum an eine je nach den pathologischen Veränderungen des Liquors bestimmte

Verdünnung desselben geknüpft ist und diese beiden Reaktionen auf diese Weise eine differentialdiagnostische Bedeutung besitzen, liegt bei der Berlinerblau-Reaktion das Ausflockungsoptimum stets im ersten Röhrchen der Versuchsreihe, d. h. die stärkste Reaktion erfolgt hier stets bei der größten Liquordosis und zeigt demzufolge immer den gleichen Typus. Die Berlinerblau-Reaktion kann aus diesem Grunde nur die pathologische Veränderung der Zerebrospinalflüssigkeit anzeigen und findet sich dementsprechend unterschiedslos bei allen möglichen Affektionen des Zentralnervensystems (Lues, Meningitis, multiple Sklerose, Tumor, Arteriosklerose, Blutung). Demgegenüber erhält man mit der klassischen Goldsolreaktion (wie auch entsprechend mit der Mastixreaktion) bei den verschiedenen Erkrankungen des Zentralnervensystems ganz charakteristische Kurventypen, die für die betreffenden Krankheiten als pathognomonisch gelten dürfen. So liegt z. B. bei der Goldsolreaktion das Ausflockungsmaximum für die ganze Gruppe derluetischen Affektionen des Zentralnervensystems bei der Liquorverdünnung $\frac{1}{40}$ bis $\frac{1}{80}$, während fast alle anderen Erkrankungen eine Verschiebung des Flockungsoptimums nach der Seite der stärkeren Verdünnung hin zeigen.

Im Gegensatz zu den aufgeführten Serum- und Liquorreaktionen, welche die pathologischen Veränderungen von Serum bzw. Liquor direkt auf die verschiedenste Art zu bestimmen suchen, stehen die von Karvonen, Ascoli und Izar, Weichardt, Hirschfeld und Klinger sowie die von Meinicke, Sachs und Georgi beschriebenen Methoden, welche jene Serum- bzw. Liquorveränderungen indirekt, d. h. nach Zusammenwirken von Serum bzw. Liquor mit Organextrakt ermitteln wollen. Während die Reaktion von Karvonen, Ascoli und Izar, Weichardt sowie von Hirschfeld und Klinger eine gewisse theoretische Bedeutung besitzen, haben die Methoden von Meinicke und Sachs-Georgi auch einen großen praktischen Wert erlangt, da sich dieselben infolge ihrer technischen Einfachheit und diagnostischen Sicherheit als eine wertvolle Ergänzung zur Wassermannschen Reaktion erwiesen haben.

Im Anschluß an die von Bordet und Gay festgestellte Tatsache, daß normales Rinderserum einen Konglutinin genannten Stoff enthält, welcher sensibilisierte oder alexinierte Blutkörperchen und Bakterien zusammenballt und ausflockt, hat Karvonen versucht, diese Blutkörperchenkonglutination als Indikator für die Bindung zwischen Luesextrakt und Luesserum zu verwenden. Da normales Rinderserum Meerschweinchenblutkörperchen nur dann ausflockt, wenn ein spezifischer Ambozeptor und Komplement zugegen ist, und da die Konglutination deutlich verstärkt wird, wenn man als Ambozeptor inaktiviertes Rinderserum und als Komplement frisches normales Pferdeserum verwendet, arbeitet Karvonen mit Meerschweinchenblutkörperchen und benutzt inaktiviertes Rinderserum als Ambozeptor und Pferdeserum als Komplement. Zum Versuch wird das zu untersuchende Serum mit der Verdünnung eines alkoholischen Organextraktes und mit 10%igem aktiven Pferdeserum gemischt, dann einige Zeit zur Bindung stehen gelassen. Hierauf erfolgt Zusatz von Meerschweinchenblutkörperchen und von konglutininhaltigem Rinderserum. Ascoli und Izar empfehlen die sog. Meistagminreaktion. Die Methode

beruht auf der stalagmometrischen Messung der Oberflächenspannung der Serum-Extraktmischung. Für die Anstellung der Meiostagminreaktion wird das mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnte Serum mit entsprechend verdünntem Lues-Leberextrakt gemischt und die Oberflächenspannung dieser Mischung sofort nach Zugabe des Organextraktes sowie nach 2stündigem Verweilen der Versuchsröhrchen bei 37° durch Tropfenzählung mittels Traubeschem Stalagmometer ermittelt. Nach Ascoli und Izar beträgt die Differenz durchschnittlich nur 1 bis 3 Tropfen, während die Mischung von Normalserum und Luesextrakt innerhalb dieser Zeit keine Veränderung der Oberflächenspannung erkennen läßt. Auch die Weichardtsche Epiphaninreaktion ist zur Serodiagnose der Syphilis herangezogen worden. Die tatsächliche Grundlage dieser Luesepiphaninreaktion bilden nach Weichardt folgende Feststellungen: Wenn in einem Zylinder a und in einen zweiten Zylinder b Normalschwefelsäure sowie ein darauf genau eingestelltes System von Barytwasser mit Zusatz von $\frac{1}{10}$ 1%iger Strontiumchloridlösung nebst einem Tropfen Phenolphthaleinlösung gebracht und gut geschüttelt wird, so tritt, da das Baryt-Strontiumwasser auf die normale Schwefelsäure genau eingestellt ist, sowohl in a als auch in b der Phenolphthaleinumschlag zu gleicher Zeit ein. Wird aber vorher in Zylinder a etwas frisches, verdünntes Serum, in das Kontrollgefäß b ebenso viel Wasser gebracht, so ist nach Zumischen des Systems nur bei der Flüssigkeit in b der Phenolphthaleinumschlag (Entfärbung) eingetreten, in a noch nicht. Diese Reaktion des verdünnten Serums ist überraschend fein; Weichardt vermochte sie mit millionenfachen Verdünnungen kolloidhaltiger Seren noch deutlich nachzuweisen sowie durch Austitrierung mit verdünnter Normalsäure quantitativ zu bestimmen. Wird also 0,1 ccm einer $\frac{1}{100}$ Verdünnung eines frischen normalen Menschenserums in Zylinder a gebracht, in Zylinder b 0,1 ccm Wasser und dann in beide je 1,0 ccm Normalschwefelsäure sowie ein hierauf eingestelltes Gemisch von Barytwasser mit $\frac{1}{10}$ Strontiumchloridlösung (1%), endlich je ein Tropfen Phenolphthaleinlösung, so bleibt nach Umschütteln nur die Flüssigkeit in a rot gefärbt. Auch wenn noch nachträglich zu b 0,1 ccm verdünntes Serum zugemischt wird, so daß in beiden Zylindern genau dieselben Substanzen sich befinden, ist die Lösung in b weniger gefärbt. Wird dieser Versuch dahin erweitert, daß zu Anfang außer dem Serum in a und dem Wasser in b in beide Zylinder noch je 0,1 ccm neutrale Flüssigkeit, z. B. 10fach verdünnter Auszug einer syphilitischen Leber und dann das System gebracht wird, so sind nach Umschütteln beide Flüssigkeiten gefärbt, aber durch Austitrieren mit Normalsäure läßt sich leicht quantitativ nachweisen, daß die Epiphaninreaktion bei diesem erweiterten Versuche genau dieselben Werte ergeben hat wie ohne Leberauszug. Ganz anders verläuft dagegen die Reaktion, wenn an Stelle von 0,1 ccm verdünnten Normalserums ebensoviel auf $\frac{1}{10\ 000}$ verdünntes Serum eines Luetikers in a, in b 0,1 ccm Wasser und in beide wie im letztvorhergenannten Versuche je 0,1 ccm des 10fach verdünnten Syphilis-Leberauszuges nebst Schwefelsäure-, Baryt-, Strontiumsystem gebracht wird: Nach Mischen ist dann nicht die Flüssigkeit in b die mehr entfärbte, sondern die in a. Daran ändert auch das nachträgliche Zumischen von 0,1 ccm verdünnten Luetikerserums zu b (0,1 ccm Wasser zu a) nichts; denn es tritt die Reaktion nur ein, wenn Antigen und Antikörper vor dem Entstehen der Bariumsulfatteilchen aufeinander einwirken konnten. Nach Seiffert ist die Reaktion

auf folgende Weise anzustellen: Gegen $n/_{10}$ -Schwefelsäure wird eine Barytlösung genau eingestellt, so daß durch Zusatz von 1,0 ccm Barytlösung der Neutralpunkt erreicht wird. Als Indikator dient alkoholische Phenolphthaleinlösung. In sorgfältigst gereinigte und mit destilliertem Wasser ausgespülte schmale Reagenzgläser wird 0,1 ccm des auf 1 : 10 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnten Serums, das untersucht werden soll, eingefüllt. Das Serum ist möglichst frisch nach der Entnahme zu verwenden. Zu dem Serum wird 0,1 ccm der Verdünnung eines alkoholischen Extraktes aus einer syphilitischen Fötalleber gegeben; die Verdünnung muß bei jedem Versuch frisch in dem Verhältnis von 1 : 10 mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellt werden. Dann wird, ohne zu schütteln, langsam 1,0 ccm $n/_{10}$ -Schwefelsäurelösung zugegeben. Hierzu kommt, äußerst genau abgemessen, 1,0 ccm der gegen $n/_{10}$ -Schwefelsäurelösung eingestellten Bariumhydroxydlösung. Als Indikator wird ein Tropfen alkoholischer Phenolphthaleinlösung zugefügt und dann sorgfältigst umgeschüttelt (am besten nach Aufsetzen eines mit destilliertem Wasser abgewaschenen Gummistopfens). Bei genauer Einstellung der Lösung ist sofort der Gegensatz zwischen einem normalen und einem syphilitischen Serum am Farbenunterschied zu bemerken. Bei dem Serum eines Nichtsyphilitikers ist eine Verschiebung des Neutralpunktes im Sinne verminderter H-Ionenkonzentration vorhanden, d. h. die Lösung ist nicht gefärbt, während bei einem syphilitischen Serum eine Verschiebung des Neutralpunktes im Sinne vermehrter OH-Ionenkonzentration stattfindet. Bei positivem Ausfall der Reaktion findet daher ein Farbumschlag des Phenolphthaleins nach Rot statt.

Eine eingehendere Besprechung beanspruchen nun noch die Reaktionen von Hirschfeld und Klinger, Meinicke und Sachs-Georgi.

Nach der von Hirschfeld und Klinger vertretenen Gerinnungstheorie beruht die Blutgerinnung auf einer Fällung des Fibrinogens durch das Fibrin ferment Thrombin. Das Thrombin entsteht bei Anwesenheit von Ca-Ionen aus dem Serozym (Thrombogen) und einer lipoidartigen Zellsubstanz, dem Zytozym (Thrombozym, Thrombokinase). Da nun Hirschfeld und Klinger eine ähnliche antagonistische Beziehung zwischen den Serumglobulinen und den Serumalbuminen zur Thrombinbildung nachweisen konnten, wie sie von Friedemann für die Beziehung dieser Eiweißfraktionen zur Wassermannschen Reaktion erkannt worden ist, und da ferner nach Hirschfeld und Klinger der für die Wassermannsche Reaktion übliche alkoholische Organextrakt ein vorzügliches Zytozym darstellt, lag es für diese Autoren nahe, den Einfluß der Serumdigerierung auf den Zytozymcharakter des Organextraktes zu prüfen. Diese Untersuchungen führten zur Entdeckung der von Hirschfeld und Klinger angegebenen „Gerinnungsreaktion bei Lues“. Wie Hirschfeld und Klinger nämlich feststellen konnten, wird die Gerinnungsaktivität einer mit luetischem, nicht aber einer mit normalem Menschen Serum digerierten Extrakt emulsion derart herabgesetzt, daß unter geeigneten Versuchsbedingungen die Gerinnung völlig ausbleibt. Im Prinzip würde es sich bei der Hirschfeld-Klingerschen Gerinnungsreaktion also darum handeln, mit Hilfe eines Gerinnungssystems den Zytozymgehalt des mit Serum digerierten Organextraktes zu ermitteln. Somit wären die Komponenten eines solchen Versuches: Fibrinogen, Thrombin (Zytozym, Serozym, Ca-Ion) und Serum. An Stelle reiner Fibrinogenlösung benutzen Hirschfeld und Klinger eine Verdünnung

von Oxalatplasma. Das Blut eines beliebigen Tieres wird zur Darstellung dieses Plasmas aus der Karotis oder (bei größeren Tieren) durch eine weite Kanüle aus der gestauten V. jugularis im Strahle in einem Glaskölbchen aufgefangen, in welchem sich 1%ige Na-Oxalatlösung befindet. Man gibt so viel dieser Lösung hinein, daß das Blut genau 1/100 Oxalat enthält, sobald es im Kölbchen bis zu einer angebrachten Marke reicht. Also 1 Teil Na-Oxalat (1%), 9 Teile Blut. Das zuerst aus dem Blutgefäß bzw. aus der Kanüle fließende Blut (0,5 bis 1,0 ccm) läßt man abfließen. Das Blut wird mit der Oxalatlösung durch leichtes Schwenken des Kölbchens vermischt. Infolge der Temperaturdifferenzen zwischen Blut und Kölbchenwand kommt es oft zur Dampfkondensation an der Glaswand, die bei Vermischung mit dem Blute eine teilweise Hämolyse bewirkt. Dies muß unbedingt vermieden werden, wenn das Plasma auch zur Darstellung von Serozym verwendet werden soll (vgl. weiter unten!). Es empfiehlt sich daher, die Oxalatlösung und das Kölbchen vor dem Einströmlen des Blutes auf etwas über Körpertemperatur zu erwärmen und die hierbei auftretende Dampfkondensation am Glas durch vorheriges Neigen des Kolbens mit der warmen Oxalatlösung wegzuspülen. Die Zentrifugiergläser müssen ebenfalls vorgewärmt werden. Es wird zuerst 15 bis 20 Minuten zentrifugiert, dann das Plasma abpipettiert und in neuen Gläschen noch mindestens 30 bis 50 Minuten scharf zentrifugiert, hierauf in gewöhnliche Röhrchen abgefüllt und kühl aufbewahrt. So erhaltenes Plasma darf nur gelblich, nicht rötlich (von Hämoglobin) gefärbt sein.

Zur Anstellung der Reaktion wird es noch mit Oxalat-NaCl-Lösung verdünnt (1 Teil Plasma, 1 Teil 1%igen Na-Oxalat, 3 Teile physiologische NaCl-Lösung). Zur Gewinnung eines an sich unbedingt zytozymfreien Serozyms werden 10,0 ccm auf obige Weise erhaltenen Hammeloxalatplasmas mit 1,2 ccm einer 1%igen CaCl_2 -Lösung (in destilliertem Wasser) versetzt und solange im Brutschrank gehalten, bis das (durch Ausfällung von Ca-Oxalat trüb gewordene) Plasma in toto festgeronnen ist. Bei nicht zu alten Plasmen tritt dies nach 5 bis 10 Minuten ein. Nach der Gerinnung wird mit einer langen Pinzette das Koagulum seitlich umfaßt und durch Druck und Drehen das Serum ausgepreßt. Dies soll klar sein und keine Reste des Koagulums mehr enthalten. Das so erhaltene Serozym darf nicht sofort verwendet werden, da es noch Thrombin enthält; es bleibt mindestens eine halbe Stunde bei 37° stehen und wird dann zweckmäßig mit physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis von 1 : 5 verdünnt. Die zum Zusammenwirken von Serozym und Zytozym (Extrakt) erforderlichen Ca-Ionen liefert eine CaCl_2 -NaCl-Lösung; diese wird so hergestellt, daß auf 100,0 ccm physiologische Kochsalzlösung 5,0 ccm einer 1%igen CaCl_2 -Lösung gegeben werden. Als Zytozym verwenden Hirschfeld und Klinger eine Extraktemulsion, welche sie aus Merckschem „Syphilisantigen aus Meerschweinchenherzen“ herstellen und in Verdünnungen von 1/40, 1/80 und 1/160 benutzen. Die zu prüfenden Sera werden nach dem Zentrifugieren ausgiebig inaktiviert (mindestens 1 Stunde bei 58°), um den eigenen Zytozymgehalt der Seren möglichst abzuschwächen. Der Hauptversuch wird nun folgendermaßen angesetzt: Von inaktivem Serum wird in 4 Röhrchen je 0,1 ccm abgefüllt. Dazu kommt je 0,1 ccm der Extraktverdünnungen 1/40, 1/80, 1/180 und in das 5. Röhrchen 0,1 ccm Kochsalzlösung. Die Mischungen bleiben eine Stunde bei Zimmertemperatur stehen, worauf zuerst 1,0 ccm der CaCl_2 -NaCl-

Lösung und je 0,5 ccm Serozymverdünnung (0,1 ccm Serozym) zugegeben wird. Nach der Mischung wird wieder 15 Minuten stehen gelassen und dann das verdünnte Oxalatplasma in der Menge von 1,0 zugefügt. Die Röhrchen werden hierauf durch sanftes Neigen (nicht Schütteln!) auf den Eintritt der Gerinnung beobachtet. Die Gerinnungszeit berechnen Hirschfeld und Klinger nach dem Moment, in welchem der Inhalt des Röhrchens soweit fest wird, daß ein deutliches Koagulum bemerkbar ist. Als Kontrolle für den ganzen Versuch werden die drei Extraktverdünnungen allein, d. h. ohne Serumzusatz mit 0,1 Kochsalzlösung eine Stunde stehen gelassen und ihre Zytozymwirkung bestimmt; in brauchbaren Versuchen müssen sie spätestens 2 bis 4 Minuten nach Zufügung des Plasmas Gerinnung bewirken. Serozym allein, ohne Zugabe von Zytozym darf keine Gerinnung hervorrufen. Auch die mit negativen Serum digerierten Zytozymproben zeigen durchgehend eine etwas verspätete Gerinnung. Bei normalem Serum beträgt die Verzögerung jedoch nur wenige Minuten.luetische Seren geben dagegen erst nach längerer Zeit (10 bis 20 Minuten) Gerinnung, gut positive Seren lassen überhaupt keine Gerinnung eintreten. Für die theoretische Erklärung der Hirschfeld-Klingerschen Gerinnungsreaktion ist die Tatsache von Bedeutung, daß es sich dabei nicht um eine gegen jedes Zytozym als solches gerichtete Wirkung desluetischen Serums handelt. Es muß vielmehr angenommen werden, daß die besondere Veränderung, die der Lipoidextrakt unter dem Einfluß desluetischen Serums erfährt, nicht ganz allgemein auf ein Antizytozym zurückgeführt werden kann, sondern daß die Reaktion desluetischen Serums mit dem Lipoidextrakt zu einer Absorption der gerinnungsaktiven Bestandteile führt, wodurch dieser als Zytozym weniger wirksam wird. Hirschfeld und Klinger konnten nämlich feststellen, daß ein wässriger Blutplättchenextrakt, der gleichfalls wie ein alkoholischer Organextrakt starkes Zytozym enthält, in Verbindung mit Luesserum keine Abnahme der Gerinnungsaktivität erkennen läßt.

Wesentlich einfacher gestalten sich die Versuchsbedingungen, bei der von Meinicke ausgearbeiteten „Lipoidbindungsreaktion“, welche eine große praktische Bedeutung erlangt hat. Auf der Grundlage der oben besprochenen Fällungsreaktionen von Klausner, Sachs und Altmann, Bruck usw. konnte Meinicke folgende allgemein anerkannte Tatsachen feststellen: 1. Flockt man menschliche Seren mit Alkoholverdünnungen in destilliertem Wasser aus, so ergeben sich unter den einzelnen Sera erhebliche Unterschiede der Fällbarkeit. Je konzentrierter die Alkoholverdünnung ist, desto schneller und ergiebiger erfolgt im allgemeinen die Flockung. Für jede bestimmte Serummenge und Alkoholkonzentration gibt es ein Flockungsoptimum, von dem aus die Reaktion nach oben und unten quantitativ schwächer wird, bis schließlich bei ganz geringen oder großen Alkoholdosen keine Flockung mehr eintritt. Man hat es also in der Hand, den Versuch durch Variieren der Alkoholkonzentration und der Alkoholmengen stark und schwach flockend anzusetzen. Auch das Serum kann man leicht und schwer flockend machen, je nachdem man es aktiv nimmt, $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$ oder 1 Stunde bei 55° inaktiviert. Mit zunehmender Inaktivierungsdauer nimmt die Fällbarkeit ab, und zwar mehr bei verdünnten als bei unverdünnten Seren. 2. Alkoholverdünnungen in physiologischer Kochsalzlösung fallen wesentlich schwächer als die mit Wasser hergestellten. Durch vermehrten Kochsalzzusatz kann man die Flockung in steigendem Maße

verdünntem Alkohol im Serum entstanden sind, durch nachfolgenden Zusatz verhindern; ja, man kann auch Niederschläge, die durch Behandlung mit in Wasser von Kochsalzlösung, und zwar in quantitativen Verhältnissen wieder lösen. Das gilt aber nur für die Alkoholverdünnungen von ungefähr $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{16}$. 3. Die alkoholischen Wassermannantigene flocken normale Seren nach denselben Gesetzen aus, die eben dargelegt wurden. Nur ist die Flockung stets quantitativ wesentlich stärker. Setzt man aber Parallelversuche an und nimmt die Extraktverdünnung entsprechend schwächer als die Alkoholverdünnung bzw. hemmt die Fällung der Sera im Antigenversuch durch längeres Inaktivieren, so kann man sich überzeugen, daß ein im Alkohol schwer fällbares Serum auch im Extrakt schwer ausfällt, daß dagegen stark flockendes Serum auch im Extrakt stark flockt und umgekehrt. Man bekommt in schönstem Parallelismus die gleichen individuellen Unterschiede in der Fällbarkeit der normalen Sera heraus. Wichtig ist, daß auch bei der Fällung der Normalsera durch Extrakt bzw. bei der Lösung der Präzipitate Kochsalz die gleiche der Ausfällung entgegengewirkende Rolle spielt wie im Alkoholversuch. 4. In diametralem Gegensatz dazu begünstigt der Kochsalzzusatz die Eigenflockung der in dem alkoholischen Wassermannantigenen gelösten Substanzen. Auch hier herrschen interessante quantitative Verhältnisse. An Hand dieses Alkohol- bzw. Extraktfällungssystems hat Meinicke versucht, einen Unterschied zwischen Lues- und Normalserum herauszuarbeiten und dabei seinen Untersuchungen folgende Gedankengänge zugrunde gelegt: Wenn man sich, wie es wohl fast allgemein geschieht, das Wesen der Wassermannschen Probe als eine kolloidale Reaktion vorstellt, bei der im Luesserum besonders reichlich vorhandene und besonders azide und labile Serumstoffe sich mit den Extraktlipoiden zu einem relativ festen Komplex vereinigen, an den das Komplement gefesselt wird, so muß es nach dem Gesagten theoretisch denkbar erscheinen, daß dieser Komplex von Serumstoffen gegenüber Kochsalz und Aqua destillata anders reagiert als freie Serum- oder Extraktstoffe. Man kann sich das im Bilde so vorstellen, daß die Serumstoffe des Luetikers, die sich mit den Extraktstoffen fest verankert haben, bei Wasserzusatz oder Kochsalzzusatz immer nach der entgegengesetzten Seite streben als die mit ihnen verketteten Antigenstoffe. Wo die einen in Lösung bleiben wollen, suchen die anderen auszuflocken und umgekehrt. Bei einer Versuchsanordnung, bei der freie Serumstoffe geflockt werden, würden also die festverankerten Serumstoffe des Syphilitikers nicht ausflocken, weil die mit ihnen verkettete Extraktkomponente sie daran hindert. Andererseits ist zu erwarten, daß ein Präzipitat, das durch Bindung von Luesserum mit Wassermannantigen entstanden ist, sich bei späterem Kochsalzzusatz schwerer löst als das in einem Normalserum entstandene, weil die mit den spezifischen Serumstoffen festverankerten Extraktlipoide unter allen Umständen die Neigung haben, bei Kochsalzzusatz geflockt zu bleiben oder noch mehr zu flocken und daher hindernd auf die Lösung der an sie gefesselten Serumstoffe wirken müssen. Auf diesen Überlegungen hat Meinicke seine Lipoidbindungsreaktion aufgebaut und dieselbe in mehrfachen Modifikationen beschrieben.

Bei der „Wassermethode“ fügt man zu 0,2 ccm des 1 Stunde bei 55° inaktivierten Serums 1,5 ccm einer 1 : 12 mit Aqua destillata hergestellten Extraktverdünnung. Der Grad der jedesmaligen Verdünnung ist verschieden und muß für jedes Antigen ausprobiert werden. Die Mischung von Serum-

und Extraktverdünnung schüttelt man gut durch und stellt sie auf eine Stunde in den Brutschrank von 37°. Danach fügt man 2,5 ccm destilliertes Wasser zu, das man zweckmäßig, um größere Temperaturschwankungen im Versuch zu vermeiden, auf 37° vorwärmen kann. Die Antigen- und Wassermengen sind so gewählt, daß sie beide das Fällungsoptimum nach oben überschreiten. Noch größere Extrakt- und Wassermengen würden also die Fällung weiter erschweren und schließlich ganz verhindern. Nach dem Wasserzusatz werden die Röhren zur besseren Mischung wieder etwas geschüttelt und bis zum anderen Tage auf durchschnittlich 16 Stunden in den Brutschrank zurückgestellt.

Die Ablesung erfolgt nach dieser Zeit in der gleichen Weise, wie man eine Agglutination abliest, eventuell mit der Lupe. Eine kleine Modifikation dieser Methode besteht darin, daß man 0,3 Serum mit nur 0,7 ccm Extraktverdünnung mischt und nach der Serum-Extraktbindung 4,0 ccm Wasser zusetzt. Der Unterschied liegt darin, daß eine größere Serumdosis gebraucht wird und daß man sich mit der Antigenmenge von dem Fällungsoptimum, das etwa bei 1,0 ccm liegt, nicht nach oben, sondern nach unten entfernt. Bei diesen beiden Methoden zeigen die Normalsera eine deutliche Ausflockung, während die Luesserer eine sehr charakteristische opalartige bläulich-graue Trübung aufweisen, die etwas durchscheinend ist und keine Flockung erkennen läßt.

Bei der „Kochsalzmethode“ gibt Meinicke zu 0,2 ccm des $\frac{1}{4}$ Stunde bei 55° inaktivierten Serums 0,8 ccm einer Antigenverdünnung mit Aqua destillata von 1 : 8, schüttelt die Mischung gut durch und läßt über Nacht (ca. 16 Stunden) ausflocken. Am nächsten Tage zeigen dann alle normalen und syphilitischen Seren einen starken grobflockigen Niederschlag. Um ihn zu verteilen, gibt man am Rande des Röhrens 1,0 ccm destilliertes Wasser mit der Pipette zu und schüttelt die Röhren wie beim Ablesen einer Agglutination unter Kontrolle des Auges leicht hin und her, bis sich die ganz groben Brocken des Niederschlages geteilt haben und alle Röhren ungefähr gleich große, frei in der Flüssigkeit schwebende Flocken aufweisen, von der Größe, wie sie einer äußerst starken Agglutination entsprechen würden. Hat man so rein mechanisch die Flockengröße in allen Röhren ungefähr auf den gleichen Grad gebracht, kleine Unterschiede spielen keine Rolle, so fügt man 1,0 ccm einer 2,5%igen Kochsalzlösung vorsichtig zu, indem man die Flüssigkeit am Rande herablaufen läßt, schüttelt nicht um, vermeidet überhaupt jede gröbere Erschütterung und stellt den Versuch für eine Stunde in den Brutschrank von 37°. Nach dieser Zeit hat sich in den negativen Seren der Niederschlag aufgelöst oder ist am Zerfließen, bei den positiven ist er je nach dem Grade der Reaktion mehr oder weniger grobflockig geblieben. Man kann die Reaktion auch unmittelbar nach dem Kochsalzversuch ablesen, wenn man die Röhren einmal unter Verschluss mit der Fingerkuppe ganz vorsichtig umkippt. Das Ablesen erfolgt wieder wie bei einer Agglutination.

Bei seinen weiteren Studien fand Meinicke noch eine „dritte Modifikation“ seiner Lipoidbindungsreaktion. Bei dieser Methode gibt Meinicke auf 0,2 ccm der $\frac{1}{4}$ Stunde bei 55°—56° inaktivierten Sera 0,8 ccm der vorher eingestellten Extraktverdünnung, mischt gut um und läßt die Röhren bis zum anderen Tage im Brutschrank bei 37°. Die Luesserer sind dann mehr oder weniger

stark ausgeflockt, die negativen nicht. Das Ergebnis wird mit bloßem Auge oder mit der Lupe abgelesen.

Diese von Meinicke ausgearbeiteten Luesreaktionen bedeuten unzweifelhaft eine wesentliche Bereicherung unserer heutigen Serodiagnostik der Syphilis. Es ist vor allem das Verdienst Meinickes, auf Grund zahlreicher eingehender, vielfach variiertes Experimentalarbeiten die Versuchsbedingungen seiner Reaktionen genau studiert und hiermit gleichzeitig wertvolle Beiträge für die theoretischen Auffassungen der modernen Syphilisreaktionen geliefert zu haben. Diese Versuche beschäftigen sich mit der Gewinnung der brauchbaren Extrakte, der Verdünnungsart der Extrakte, der Seruminaktivierung, ferner mit den Temperatureinflüssen auf den Ablauf der Reaktion und noch mit anderweitigem zahlreichen, rein versuchstechnischen Fragen.

Eine weitere, überaus einfache Ausflockungsreaktion ist dann noch von Sachs und Georgi angegeben worden. Es wurde oben bei Besprechung des eigentlichen Komplementbindungsvorganges bei der Wassermannschen Reaktion bereits hervorgehoben, daß Sachs auf Grund der zahlreichen Analogien zwischen der Inaktivierung des Komplements im salzarmen Medium und den Versuchsbedingungen der Wassermannschen Reaktion eine Hypothese aufgestellt hat, nach welcher der Komplementschwund bei der Wassermannschen Reaktion auf eine durch Zusammenwirken von Organextrakt und Luesserum bedingte Globulinveränderung zurückzuführen ist. Wie Sachs ausführt, ist die Inaktivierung des Komplements an die primäre Phase („in statu nascendi“) dieser Globulinveränderung gebunden und unabhängig von dem Auftreten einer sichtbaren Niederschlagsbildung, welche als sekundäre Phase jener physikalisch-chemischen Zustandsänderungen zu deuten ist. Nach zahlreichen Versuchen, auch diesen sekundären Ausflockungsvorgang für die Serodiagnostik der Syphilis auszunutzen, fanden Sachs und Georgi, daß cholesterinierte Rinderherzextrakte, welche bei der „Frankfurter Methode“ der Wassermannschen Reaktion schon seit langem als Antigen erfolgreich benutzt werden, unter gewissen Versuchsbedingungen in Verbindung mit Luesserum auch eine optisch wahrnehmbare Niederschlagsbildung hervorrufen. Auf dieser Feststellung beruht die Sachs-Georgische Ausflockungsreaktion, welche infolge ihrer leichten technischen Ausführung sowie ihrer engen Beziehung zur Komplementbindungsmethode eine theoretisch und vor allem eine praktisch überaus wertvolle Ergänzung der Wassermannschen Reaktion bedeutet. Nach der ursprünglich von Sachs und Georgi angegebenen Vorschrift ist 1,0 ccm des durch $\frac{1}{2}$ stündiges Erwärmen auf 56° inaktivierten und dann im Verhältnis von 1 : 10 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnten Patientenserums mit 0,5 ccm der Verdünnung eines cholesterinierten Rinderherzextraktes zu vermischen und hierauf für 2 Stunden bei 37° , sodann 18 bis 20 Stunden bei Zimmertemperatur aufzubewahren. Hierauf erfolgt die Ablesung der Resultate mittels Agglutinoskop (Kuhn und Woithe). Um die je nach der Jahreszeit auftretenden Schwankungen der Zimmertemperatur als Fehlerquellen auszuschalten, sind Sachs und Georgi später zur ausschließlichen Verwendung der Brutschranktemperatur übergegangen und haben nach weiteren Untersuchungen auch die Versuchsanstellungen mit einer 20%igen Serumverdünnung empfohlen. Nach der jetzt eingebürgerten Versuchsanordnung ist die Sachs-Georgische Reaktion folgendermaßen vorzunehmen: 1,0 ccm des 1 : 5

verdünnten inaktivierten Patientenserums wird mit 0,5 ccm der vorgeschriebenen Extraktverdünnung versetzt und 24 Stunden bei 37° gehalten. Hierauf erfolgt die Ablesung der Resultate mittels Agglutinoskop. Schon kurz nach der Entdeckung dieser einfachen Ausflockungsreaktion sind zahlreiche Nachprüfungen angestellt worden, welche die serodiagnostische Verwertbarkeit dieser Methode bewiesen und ihr die Wege zur weitesten Verbreitung in der serologischen Praxis geebnet haben.

Mit der Entdeckung der vorbeschriebenen neueren Luesreaktionen von Hirschfeld-Klinger, Meinicke und Sachs-Georgi ist die noch immer ungelöste Frage nach der Natur und Wirkung der für das Luesserum charakterisierten Reaktionskörper und der Beziehung dieser Substanzen zu den wirksamen Reaktionsbestandteilen des Organextraktes wieder aufgeworfen worden. Die für das Wesen der Wassermannschen Reaktion bemerkenswerten Feststellungen: die Alkohollöslichkeit der Antigensubstanz, die Verwertbarkeit von chemisch reinen Lipoiden an Stelle der Organextrakte, die Nachweisbarkeit der wirksamen Serumkörper in der ausfällbaren Euglobulinfraktion, der Einfluß der Seruminaktivierung auf die Reaktionsfähigkeit der Serumkörper, die Abhängigkeit des Reaktionsverlaufs von der Reaktion des Mediums und das gelegentliche Vorkommen positiver Reaktionsausschläge bei nichtsyphilitischen Erkrankungen usw. gelten auch für diese neuen Seroreaktionen. Demzufolge haben diese Tatsachen zu der Annahme geführt, daß sämtlichen bisher bekannten Luesreaktionen, insbesondere der Wassermannschen Komplementbindungsmethode, der Hirschfeld-Klingerschen Gerinnungsreaktion wie auch den Ausflockungsreaktionen nach Meinicke und Sachs-Georgi ein Zusammenwirken des Organextraktes mit ein und demselben Serumkörper zugrunde liegt. Was die Natur dieser Serumsubstanzen anbetrifft, so stehen sich bezüglich dieser Frage die bereits oben eingehend erörterten Auffassungen gegenüber, welche hier kurz als Lipoid- bzw. Globulinhypothese bezeichnet seien.

Wie eingangs bereits auseinandergesetzt wurde, hat Wassermann, um den immunbiologischen Charakter seiner Reaktion zu wahren, und dem obigen experimentell begründeten Tatsachenmaterial gerecht zu werden, die Hypothese aufgestellt, daß die im Luesserum wirksamen Reaktionskörper immun-spezifische Lipoidantikörper seien und in Verbindung mit den lipoiden Bestandteilen des Organextraktes Komplement binden könnten. Diese Lipoidhypothese, welche von einer Reihe von Forschern (Bruck, Citron, Weil und Braun u. a.) mehrfach variiert wurde, hat Wassermann auch seinen jüngsten Experimentaluntersuchungen zugrunde gelegt und seiner Auffassung endgültig bewiesen. Nach Wassermann wären also die Wassermannsche, die Hirschfeld-Klingersche, die Meinickesche und die Sachs-Georgische Reaktion spezifische Antigen-Antikörperreaktionen, aber nicht, wie Wassermann, Neißer und Bruck ursprünglich für ihre Komplementablenkungsmethode annahmen, Bindungsvorgänge zwischen Spirochäteneiweiß und homologem Proteidantikörper, sondern Reaktionen zwischen Organlipoid und homologem Lipoidantikörper. Zur Begründung dieser Hypothese führt Wassermann neuerdings an, daß einerseits die Organlipoide echten Antigencharakter

besitzen und daß andererseits die Reaktionskörper des Serums echte Antikörper sind. Um die Antigennatur der Organlipide zu erweisen, gibt Wassermann an, daß 1. die bei obigen Luesreaktionen entstehende Doppelverbindung zwischen Organlipoid und Lipoidantikörper wie eine echte Antigen-Antikörperverbindung ein reversibles Reaktionsprodukt darstellt und 2. daß die Organlipide zu gewissen Zellen des lebenden Organismus eine Affinität besitzen, infolge deren auch im Tierkörper durch geeignete Vorbehandlung mit jenen Organlipiden die homologen Antikörper experimentell erzeugt werden können. Was zunächst die unter 1. aufgeführte Reversibilität der Extrakt-Serumverbindung, des „Wassermanschen Aggregates“, anbelangt, so ist es nach den neuesten Mitteilungen Wassermanns möglich, die bei der Meinickeschen Reaktion durch Verdünnung des Extrakt-Serumgemisches mittels destillierten Wassers entstehenden Flöckchen wieder zu trennen, d. h. nach Wassermann das Aggregat in seine beiden spezifischen Komponenten: die „Wassermansche Substanz“ des Serums und den Lipoidkörper des Organextraktes zu zerlegen. Mit Recht hebt Lange hervor, daß dieser Trennungsversuch allein nicht als unbedingter Beweis für die Antigen- bzw. Antikörpernatur der an den Luesreaktionen beteiligten Substanzen gelten kann, wie dies von Wassermann in seiner ersten diesbezüglichen Mitteilung anscheinend angenommen wurde, denn auch das mittels der Langeschen Goldhydrosolmethode gewonnene Eiweiß-Goldpräzipitat, das „Langesche Aggregat“, läßt sich in seine beiden Komponenten: Eiweißkörper und Gold bequem zerlegen. Diese Tatsache muß ausdrücklich betont werden, da auch die unter 2. als notwendige Ergänzung obigen Trennungsversuches von Wassermann angeführte tierexperimentelle Erzeugung des Lipoidantikörpers nicht mit unbedingt zwingender Sicherheit als echte Antikörperproduktion angesprochen werden darf. Die wirksamen Reaktionskörper des Luetikerserums treten nämlich ganz allgemein auch unter dem Einfluß eines veränderten Lipoidstoffwechsels auf und finden sich z. B. schon physiologischerweise bei einer Reihe von Tieren und können hier auch durch die Ernährung beeinflusst werden. Wie Wassermann selbst ausführt, besteht überdies kein grundsätzlicher Unterschied zwischen einem positiv reagierenden syphilitischen Menschenserum und einem positiv reagierenden normalen Kaninchenserum, indem beide unter dem Einfluß der Quecksilberbehandlung ihre komplementbindenden Eigenschaften verlieren, wie dies seit den Untersuchungen von Epstein und Pribram, Emanuel, Citron u. a. schon lange bekannt ist. Trotzdem glaubt Wassermann die Antikörpernatur der „Wassermanschen Substanz“ erwiesen zu haben und verweist zur weiteren Begründung seiner Hypothese — abgesehen von den obigen für die Antigennatur der Organlipide aufgeführten Tatsachen — schließlich noch auf die Hirschfeld-Klingersche Gerinnungsreaktion, in welcher er einen Neutralisationsvorgang der Antigeneigenschaften durch den Serumantikörper erblickt, d. h. einen immunbiologischen Vorgang zwischen echtem Antigen und homologem Antikörper. Nach allen bisher zugunsten der Lipoidhypothese ermittelten Tatsachen dürfte indessen die Bedeutung gewisser Lipoidkörper für die bekannten Luesreaktionen wohl erwiesen, ihre Natur als immunspezifischer Antikörper gegen Organlipide aber ebenso noch unentschieden sein wie die Antigenfunktion jener Organlipide.

Demgegenüber neigt die weit überwiegende Mehrzahl der heutigen Serologen zur Annahme der Globulinhypothese, nach welcher einerseits die wirksamen Reaktionskörper des Serums als Globuline angesprochen werden, und andererseits der Bindungsvorgang zwischen diesen Globulinen und den lipoiden Extraktbestandteilen physikalisch-chemischer Natur ist. Die eigentlichen Begründer dieser Globulinhypothese sind Landsteiner und Müller, welche zuerst darauf hingewiesen haben, daß aus jedem Menschenserum mittels Kohlendioxidbehandlung eine Globulinfraktion gewonnen werden kann, welche aufgelöst in physiologischer Kochsalzlösung komplementbindende Eigenschaften aufweist. Auf Grund dieser späterhin vielfach bestätigten Versuche hat Friedemann quantitative Globulinfällungen mittels Ammoniumsulfatlösung vorgenommen und die Beziehungen der auf diese Weise erhaltenen Globulinfraktionen zu den Albuminfraktionen des Serums eingehend untersucht. Bei diesen Untersuchungen fand Friedemann eine antagonistische Wechselwirkung zwischen Globulinen und Albuminen, indem er nämlich feststellen konnte, daß die durch Normalglobuline bedingte Wassermannsche Reaktion durch die Albumine des Normal- wie Luesserums aufgehoben wird. Demzufolge glaubt Friedemann die im Verlauf des syphilitischen Infektionsprozesses auftretenden Serumveränderungen auf eine Störung des normalen Globulin-Albumingleichgewichtes zurückführen zu können, infolge deren die im Normalserum durch die Serumalbumine paralytierte antikomplementäre Globulinwirkung ungehindert in Erscheinung treten kann. Nach der Friedemannschen Hypothese sind also die wirksamen Reaktionskörper des Luetikerserums nicht immunbiologisch neugebildete Substanzen mit typischen Antikörpereigenschaften, sondern lediglich die normalen Serumeuglobuline, welche sich den Albuminen gegenüber in einem bestimmten physikalisch-chemischen Labilitätszustand befinden. Diese Auffassung ist auch von P. Schmidt durch eine Reihe von Versuchen bestätigt und dahin erweitert worden, daß diese Labilität der Euglobuline mit einer gewissen Teilchengröße dieser Eiweißkörper verbunden ist, da die fraglichen Globulinteilchen mittels Berkefeldfiltration des Serums zurückgehalten werden können. Eingehendere Studien über die Natur dieses Labilitätszustandes der Serumglobuline verdanken wir Herzfeld und Klinger. Nach den eiweiß-chemischen Experimentalarbeiten, welche von diesen Autoren auf den grundlegenden Ergebnissen der Polypeptidforschung (E. Fischer, Abderhalden) aufgebaut sind, können die Serumeiweißkörper in vier lediglich durch ihren physikalisch-chemischen Zustand charakterisierte Gruppen unterschieden werden. Diese sind: 1. kolloidales Eiweiß, 2. nichtdialysierbare, polypeptidartige Abbauprodukte, 3. dialysierbare polypeptidartige Abbauprodukte und 4. niedere Peptide und Aminosäuren. Nach Herzfeld und Klinger findet sich nun das im Serum gelöste Eiweiß in Form von kolloidal verteilten Teilchen vor, die sich aus einem festeren Kern und einer oberflächlichen Schicht von obigen mehr oder weniger hochstehenden Abbauprodukten (oder „Aufbau“-Produkten) zusammensetzen. Die kolloidale Verteilung der aus unlöslichen hochmolekularen Polypeptiden gebildeten Kernsubstanz wird somit durch die in der Randzone enthaltenen Eiweißabbauprodukte, d. h. die Spaltstücke jener Kernpeptide vermittelt. Der für das Luesserum charakteristische Labilitätszustand der als „Globulin“ bezeichneten Eiweißkörper ist nach Herzfeld und Klinger auf gewisse Konzentrationsänderungen jener Eiweißabbau-

produkte in der oberflächlichen Randzone zurückzuführen. Hierauf begründen Herzfeld und Klinger dementsprechend auch alle übrigen „Globulinveränderungen, welche nach den vielseitigen Versuchen zahlreicher Autoren sowohl in qualitativer als auch in quantitativer Hinsicht für das Luesserum charakteristisch sein sollen.

Auf Grund dieser Globulinhypothese sind von mehreren Forschern Versuche angestrebt worden, um an Hand der versuchstechnisch einfachen Ausflockungsreaktionen (Meinicke und Sachs-Georgi) auch den eigentlichen Bindungsvorgang zwischen Serumglobulin und Extraktlipoid zu erklären. Ursprünglich ging Meinicke bei der Ausarbeitung seiner Methoden von der Vorstellung aus, daß die von ihm entdeckte Lipoidbindungsreaktion eine Immunitätsreaktion von allgemeiner Gültigkeit sei und in naher Verwandtschaft zur Komplementbindungsmethode stehe. Genau wie bei dem positiven Komplementbindungsversuch sich im Serum enthaltene Antikörper mit ihrem spezifischen Antigen vereinigen und dadurch Komplement binden, glaubte Meinicke in seiner Lipoidbindungsreaktion eine Verankerung der Organlipoide an die primäre Antigen-Antikörperverbindung erblicken zu dürfen. „Bringt man“, wie Meinicke ausführt, „Lipoidextrakt, Antigen und die darauf eingestellte Antikörper im Reagenzglas zusammen, so verbinden sich Antigen und Antikörper und fesseln die lipoiden Stoffe an sich. Fällt man die Verbindung dieser drei Substanzen aus, so bestehen die so erzielten Flocken, abgesehen vom Antigen, aus einer kochsalzlöslichen Serumkomponente und einer kochsalzbeständigen Lipoidkomponente“. Diese Auffassung ist indessen schon bald von Meinicke aufgegeben worden, da er auf Grund seiner „Farbenversuche“ zu der Ansicht gelangte, daß keine irgendwie erheblichen Lipoidmengen in die mit seiner Lipoidbindungsmethode erhaltenen Flocken übergehen. Färbt man, wie Meinicke angibt, alkoholische Organextrakte mit Fettfarben oder fettlöslichen Farben an und flockt die gefärbten Extrakte mit Kochsalzlösung aus, so gehen einige Farben, z. B. Scharlachrot und Sudan IV restlos in den Niederschlag; die obenstehende Flüssigkeit wird völlig entfärbt. Setzt man mit Extrakten, die mit Scharlachrot oder Sudan IV leicht angefärbt sind, Lipoidbindungsversuche an, so wäre nach der Theorie zu erwarten, daß bei positivem Ausfall die gefärbten Lipoide mit in den Globulinniederschlag gehen, dieser also gefärbt erscheint, im Gegensatz zu dem ungefärbten Globulinniederschlag der normalen Seren. Diese Erwartung wird durch den Versuch nicht erfüllt. In den positiven und den negativen Serumproben erscheint der Niederschlag gleichermaßen ungefärbt, während die obenstehende Flüssigkeit gefärbt ist. Es gehen also beim positiven Versuch keine erheblichen Lipoidmengen in den Serumniederschlag über. Aus diesen Versuchen folgert Meinicke, „daß die wirksamen Extraktlipoide eben im Gegensatz zu der früheren Annahme nicht von den Globulinen gebunden werden“. Um nun eine neue Erklärung für die Lipoidbindungsreaktion zu finden, knüpfte Meinicke an seine ursprünglichen Alkohol-Wasserfällungsversuche an und untersuchte die Löslichkeitsverhältnisse der je nach der gewählten Versuchstechnik erzielten Globulinflocken. Verdünnt man nach Meinicke den Alkohol mit destilliertem Wasser und flockt mit diesen Verdünnungen die Seren aus, so erhält man nicht wie bei dem entsprechenden Versuch mit Alkohol, welcher mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt ist oder wie bei ähnlichen Versuchen mit destilliertem Wasser allein

eine einfache Flockungsreihe, sondern eine sog. „unregelmäßige Reihe“ mit zwei verschiedenen Flockungsoptima. Von diesen optimalen Ausflockungen nimmt die Flockungsstärke nach der Mitte zu fallend ab; in den mittleren Alkoholkonzentrationen kann die Flockung überhaupt ausbleiben. Nach Meinicke handelt es sich bei einer solchen Fällungsreihe um das Auftreten eines Alkoholoptimums und eines Wasseroptimums. Während die Alkoholfällung nach Ansicht Meinickes dadurch zustande kommt, daß der Kochsalzgehalt der Globuline durch Wasserentziehung relativ vermehrt wird, ist die Ausflockung mittels destillierten Wassers infolge der hierdurch bedingten Salzentziehung auf eine Verminderung des relativen Kochsalzgehaltes der Globuline zurückzuführen. Während nun die fallende Wirkung des Alkohols für das Zustandekommen der Lipoidbindungsreaktion mit Rücksicht auf die im Versuch benutzten Alkoholkonzentrationen nicht in Betracht kommt, glaubt Meinicke daß der Ausfall seiner Lipoidbindungsreaktion durch eine dem Wasserfällungsversuch analoge, mehr oder weniger tiefgreifende Salzentziehung der Globuline hervorgerufen wird. Die Grundlage dieser neuen Hypothese erblickt Meinicke in folgender Tatsache: „Globulinflocken, die sich bei schonender Kochsalzentziehung gebildet haben, sind kochsalzlöslich, solche, die durch eingreifende Kochsalzentziehung entstanden sind, kochsalzbeständig.“ Unter diesem Gesichtspunkt erklärt Meinicke seine verschiedenen Modifikationen folgendermaßen: 1. In der als „Kochsalzmethode“ bezeichneten Modifikation der Lipoidbindungsreaktion sind die Globulinflocken der negativen Sera kochsalzlöslich, die der positiven kochsalzbeständig. Nach Meinicke wird in der Kochsalzmethode den Globulinen der positiven Sera relativ viel Kochsalz in eingreifender Weise entzogen, den Globulinen der negativen Sera dagegen nur relativ wenig in schonender Form. 2. Bei der „Wassermethode“ entzieht die positive Reaktion den Globulinen mehr Kochsalz als die negative; die positiven Globuline befinden sich daher in einem relativ salzärmeren bzw. wasserreicheren Zustande als die negativen. Sie gelangen daher durch Zugabe von Wasser schon früher über das Flockungsoptimum hinaus als diese und bleiben schon bei Wassermengen ungeflockt, bei denen die negativen Globuline noch geflockt werden. 3. Bei der „dritten Modifikation“ flocken die Globuline der stark positiven Seren, die mit den Extraktkolloiden besonders intensiv reagieren, aus, während die Globuline der negativen Sera in Lösung bleiben, da sie mit den Extraktlipoiden nur schwach reagieren und daher nicht genügend Kochsalz verlieren. Alle drei Modifikationen der Lipoidbindungsreaktion sind somit auf die gleichen Tatsachen begründet, welche Meinicke in den beiden folgenden Sätzen zusammenfaßt: 1. Die Extraktkolloide stören das Kochsalzgleichgewicht der Serumglobuline im Sinne einer Kochsalzentziehung und 2. die Reaktion verläuft bei den positiven Seren intensiver als bei den negativen. Über den eigentlichen Vorgang der Kochsalzentziehung äußert sich Meinicke nur in Vermutungen, welche er mit den landläufigen Vorstellungen über die Lösungsverhältnisse der Globuline in Kochsalzlösung begründet. Über diese Frage schreibt Meinicke folgendes: Wie man sich diese salzentziehende Wirkung vorzustellen hat, bleibe zunächst dahingestellt. Soweit ich mich in der Literatur orientieren konnte, scheint man ziemlich allgemein anzunehmen, daß die Globuline Kochsalz an ihr Molekül gebunden haben; die Art dieser Bindung stellt man sich aber wohl lockerer vor als eine chemische Verbindung. So erscheint es mög-

lich, daß die Kochsalzentziehung ein chemischer oder ein physikalischer Vorgang ist oder beides zusammen. An sich wird man den Extraktstoffen das Vermögen der Kochsalzentziehung aus verschiedenen Gründen wohl zuschreiben können. . . . Man wird also wohl an kolloidchemische Umlagerungen denken können. Entsprechend dem kolloidalen Charakter der wässrigen Extraktverdünnungen kann man ihnen auch ohne weiteres adsorptive Wirkungen auf locker gebundene Stoffe zuschreiben. Und schließlich wird die deutliche negative elektrische Ladung der Extraktkolloide zu Ionenwanderungen im Serum Veranlassung geben können. Die Annahme elektrolytischer Wirkungen scheint mir die größte Wahrscheinlichkeit beanspruchen zu können.“ Während Meinicke also nach seiner ursprünglichen Bindungshypothese eine Vereinigung der Serumglobuline mit den Extraktlipoiden annimmt, glaubt er nach seiner auf Grund der Farbenversuche entwickelten Wasserentziehungshypothese die Globulin-Lipoidverbindung ablehnen und nur die Globuline als die tatsächlich ausflockenden Reaktionskörper ansprechen zu können. Aber auch diese Kochsalzentziehungshypothese ist von Meinicke wieder modifiziert worden, indem er dieselbe mit der ursprünglichen Bindungstheorie zu vereinigen sucht und dementsprechend annimmt, „daß in der positiven Lipoidbindungsreaktion die Serumglobuline mit den Extraktlipoiden unter Abwanderung von Kochsalzionen eine feste Verbindung eingehen und demgemäß Flocken bilden, die sich im Gegensatz zum negativen Versuch durch Kochsalz nicht wieder in ihre beiden Komponenten zerlegen lassen.“

Eine wesentlich andere Hypothese über die beim Zusammenwirken von Luesserum (Serumglobulin) mit Organextrakt (Extraktlipoid) sich abspielenden Vorgänge ist unlängst von Epstein und Paul auf Grund der sog. Extrakt-eigenflockung und der Beziehung dieses Phänomens zum Serumgehalt des Mediums entwickelt worden. Wie diese Autoren analog früheren Beobachtungen Meinickes feststellen konnten, kann ein serodiagnostisch gut verwendbarer Pferdeherzätherrestextrakt Meinickes schon ziemlich kurze Zeit nach Herstellung der Verdünnung eine Spontanausflockung zeigen, welche — wie Epstein und Paul zuerst fanden — zwar durch Zusatz von Normalserum, nicht aber von Luesserum aufgehoben wird. Im Anschluß an diese neue Tatsache glauben Epstein und Paul annehmen zu können, daß die bei den Ausflockungsreaktionen ausgeflockten Substanzen „vorwiegend dem Extrakt angehören und nicht Stoffe sind, die sich im Serum vorfinden“. Zur Begründung dieser Annahme haben Epstein und Paul die chemische Zusammensetzung der bei Fällungsversuchen mit Pferdeherzextrakt erhaltenen Flöckchen zu ermitteln versucht und dabei gefunden, daß die oben erörterte Kochsalzwanderungstheorie Meinickes, nach welcher „es sich bei seiner Reaktion um eine Globulinflockung durch Störung des Kochsalzgleichgewichtes der Globuline handelt, nicht richtig fundiert sein kann, da die sowohl in der zweiten als auch in der dritten Modifikation bei Luesseren differentialdiagnostisch in Betracht kommenden Niederschläge zum allergrößten Teil mit Eiweißkörpern nichts zu tun haben, sondern aus alkohollöslichen Lipoiden bestehen“. Einen ähnlichen Befund konnten späterhin auch Scheer und Niederhoff erheben. Scheer fand, daß der Rückstand der abgedunsteten Ätherextraktion der Sachs-Georgi-Flocken aus Lipoiden besteht und Niederhoff konnte auf Grund quantitativ analytischer Untersuchungen an Sachs-Georgi- und Meinicke-

Flocken feststellen, daß diese Flockungsprodukte „sicher zum größten Teil, wahrscheinlich sogar ausschließlich aus äther- und alkohollöslichen Substanzen bestehen“. Über die theoretische Bedeutung dieser Untersuchungsergebnisse schreibt Niederhoff: „Während es bisher üblich war, von einer Ausflockung resp. Ausflockbarkeit der positiven Seren zu sprechen, dürfte es den tatsächlichen Verhältnissen mehr entsprechen, wenn man bei den Luesreaktionen von einer Ausflockung der Extrakte durch die positiven Sera spricht.“ Diese neue Hypothese ist schon vor Scheer und Niederhoff von Epstein und Paul ausgesprochen und von diesen Autoren auch durch eine Reihe weiterer Versuche gestützt und ausgebaut worden. Nach Epstein und Paul ist das „Kochsalzextraktkolloid“ Meinickes, d. h. der mit Kochsalzlösung verdünnte Pferdeherzätherrestextrakt ein sog. komplexes Lipoiddispersoid: eine Kombination von Suspensions- und Emulsionsdispersoid. Diese Extraktlipide sind elektronegativ geladen. Auch das Luesserum ist nach Epstein und Paul als ein aus Eiweiß- und Lipoidphase gebildetes komplexes Dispersoid aufzufassen. Was nun den Unterschied zwischen einem Normal- und Luesserum anbetrifft, so glauben Epstein und Paul, „daß sich die Eiweißphase der Luesseren wesentlich durch ihre elektrischen Ladungsverhältnisse von der Eiweißphase der Normalseren unterscheidet“. Epstein und Paul nehmen eine elektropositive Ladung der Eiweißphase und eine elektronegative Ladung der Lipoidphase des Luesserums an und führen auf das Auftreten dieser entgegengesetzt gerichteten elektrischen Ladung eine Zunahme der Oberflächenspannung zurück und hiermit verbunden eine Dispersitätsvergrößerung der verschiedenen Eiweiß- und Lipoidphasen des Serums. Bezüglich des Zusammenwirkens von Luesserum mit Organextrakt vertreten hiernach Epstein und Paul folgende Ansicht: „Die ursprünglich elektronegativ geladene Lipoidphase gelangt durch die positive Ladung des Luesserums teilweise ihrer Ladung beraubt unter Wirkung der elektropositiven Ladung der Natrium-Ionen und wird auf diese Weise vollkommen entladen, also irreversibel ausgeflockt.“

Schon vor Epstein und Paul hat Baumgärtel auf Grund seiner „Kolloidchemischen Experimentalstudien zur Theorie der Sachs-Georgischen Ausflockungsreaktion“ und vor Baumgärtel bereits P. Schmidt auf die kolloidale Natur der an den Luesreaktionen beteiligten Substanzen: der Serumglobuline und der Extraktlipide hingewiesen und das Zusammenwirken dieser Reaktionskörper als eine elektrochemische Kolloidreaktion gedeutet. Die experimentelle Grundlage der von Baumgärtel entwickelten Arbeitshypothese bilden folgende Tatsachen:

1. Es gibt pathologische Menschensera, welche nach Sachs-Georgi positiv bzw. negativ reagieren, je nachdem die Versuchsröhrchen 24 Stunden bei 20° bzw. bei 37° gehalten werden. Eine derartige, bei 24stündiger Erwärmung der Versuchsröhrchen auf 20° auftretende, bei 24stündiger Erwärmung der Röhrchen auf 37° dagegen ausbleibende Ausflockung hat Baumgärtel als „thermolabile Ausflockung“ bezeichnet. Wie Baumgärtel feststellen konnte, kann die thermolabile Ausflockung bei Fällen von Lues im Primär- und rezidivierenden Latenzstadium, ferner bei Tuberkulose, Karzinom, Malaria, Skarlantina, Erysipel und auch bei anderweitigen Erkrankungen gefunden werden, für welche ein gelegentlich positiver Ausfall der Wassermannschen Reaktion allgemein bekannt ist.

2. Jedes normale Menschenserum gibt eine positive Sachs-Georgische Ausflockungsreaktion, wenn die Versuchsröhrchen für 24 Stunden bei 0° gehalten werden. Diese Ausflockung erweist sich aber als thermolabil, d. h. die Ausflockung verschwindet wieder, wenn die Röhrchen für weitere 2 Stunden auf 37° erwärmt werden.

3. Jedes Menschenserum liefert bei Behandlung mit kohlenäuregas-haltigem Wasser eine Globulinfraktion, welche nach Übertragung in eine Probe des gleichen unvorbehandelten Serums eine typische Sachs-Georgische Ausflockungsreaktion auslöst.

Aus diesen Beobachtungen hat Baumgärtel zunächst eine Hypothese über die Natur und die Wirkung der ausflockenden Reaktionskörper des Luetikerserums abgeleitet. Da die ausflockenden Serumkörper aus jedem Serum mittels Globulinfällung dargestellt werden können, und da ferner jedes Normalserum im 0°-Versuch, jedes Luesserum zu Beginn der Infektion im 20°-Versuch und im weiteren Verlauf der unbehandelten Erkrankung im 37°-Versuch eine positive Sachs-Georgische Reaktion zeigen kann, glaubt Baumgärtel annehmen zu können, daß 1. die ausflockenden Reaktionskörper des Luetikerserums unter dem Einfluß der syphilitischen Infektion aus den normalen Serumglobulinen hervorgegangen sind, und daß 2. die für diesen Bildungsprozeß der Luesglobuline charakteristische Veränderung der Normalglobuline darin besteht, daß die zur thermostabilen Flockenbildung mit cholesteriniertem Rinderherzextrakt erforderliche Globulinlabilität hervorgerufen wird. Nach Baumgärtel sind also die wirksamen Substanzen des Luesserums lediglich Globuline, welche sich in einem bestimmten physikalisch-chemischen Labilitätszustand befinden und demzufolge je nach dem Grade dieser Globulinveränderungen eine thermolabile (Primär- und rezidivierende Latenzfälle) bzw. eine thermostabile Ausflockung auslösen. Nach dieser Hypothese erklärt sich auch das gelegentliche Vorkommen von thermolabilen Ausflockungen bei nichtluetischen Erkrankungen (wie z. B. bei Tuberkulose), und zwar deshalb, weil eben auch bei diesen Erkrankungen eine mehr oder weniger starke „Globulinveränderung“ auftreten kann.

Was die Natur dieser Globulinveränderungen anbelangt, so werden hierfür von Baumgärtel folgende experimentelle Tatsachen aufgeführt:

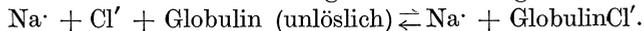
1. Bei der ultramikroskopischen Untersuchung eines mit destilliertem Wasser verdünnten normalen Menschenserums zeigt sich eine viel größere Zahl von Ultramikronen, als wenn das Serum mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt wird. Bei weiterer Verdünnung eines solchen Serums mit destilliertem Wasser vereinigen sich die zahlreichen Ultramikronen zu größeren Komplexen, welche — abzentrifugiert und übertragen, in eine Probe unvorbehandelten Serums — eine positive Sachs-Georgische Ausflockungsreaktion liefern. Bei Paralleluntersuchungen mit menschlichen Normal- und Luesseren ist die zur Bildung von Ultramikronenkomplexen im Luesserum erforderliche Menge Wasser bei weitem geringer als die Wassermenge, welche für den entsprechenden Versuch mit Normalserum benötigt wird.

2. Wird ein normales Menschenserum, welches nach Zusatz von destilliertem Wasser die zur Ausflockung notwendigen Globulinveränderungen aufweist, durch ein Berkefeldfilter geschickt, so zeigt sich im Filtrat eine wesentliche

Verminderung der Ultramikronenkomplexe und ein Verlust der ausflockenden Eigenschaften. Völlig analog verliert jedes unvorbehandelte Luesserum durch Berkefeldfiltration seine Fähigkeit, mit cholesterinierten Rinderherzextrakten auszuflocken.

3. Die gleichen Versuchsergebnisse ergeben sich auch bei der Verwendung von aus Normal- bzw. Luesserum gewonnenen Globulinlösungen und können auch bei mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnten und hierauf stark abgekühlten Normal- wie Luesseren erzielt werden.

Auf diesen Feststellungen hat Baumgärtel eine weitere Hypothese über den „Labilitätszustand“ der Luesglobuline aufgebaut, indem er die zur Ausflockung führenden Globulinveränderungen der Normal- wie Luesseren unterschiedslos auf eine Dispersitätsvergrößerung der Serumglobuline zurückführt. Zur näheren Erläuterung dieser veränderten Globulindispersität knüpft Baumgärtel an die landläufigen Vorstellungen über die Lösungs- und Flockungsbedingungen der Serumglobuline an und stützt sich dabei auf die von Hardy begründete Anschauung, nach welcher die Löslichkeit der an und für sich wasserunlöslichen Globuline in Kochsalzlösung als eine der Komplexsalzbildung ähnliche Erscheinung betrachtet werden kann. Der Hardyschen Auffassung nach entsteht bei der Einwirkung von Kochsalzlösung auf Globuline die Verbindung ClGlobulinNa im Sinne der folgenden Gleichung von links nach rechts:



Verdünnt man eine solche Globulinsalzlösung mit destilliertem Wasser, so dissoziiert die Verbindung unter Bildung von unlöslichem Globulin im Sinne obiger Gleichung von rechts nach links. Zwischen dieser Ausfällung elektroneutralen Globulins und der völligen elektrolytischen Aufspaltung des Komplexsalzes existieren nun auch noch je nach der Kochsalzkonzentration des Mediums gewisse Zwischenstufen, d. h. Globulinlösungen, bei denen ein großer Teil des Globulins als Elektrolyt gelöst, ein anderer Teil in Form von Submikronen vorhanden ist. Einen derartigen, nicht bis zur Molekulardispersität aufgespaltenen Globulinanteil glaubt Baumgärtel auf Grund der ultramikroskopischen Untersuchungen und der Filtrationsversuche auch bei allen Seren annehmen zu können, welche eine positive Sachs-Georgische Ausflockungsreaktion zeigen. Da nun die aus normalem Menschenserum isolierten Globulinfractionen nur in Verbindung mit Serumlipoiden, z. B. in einer Verdünnung mit normalem Serum, eine positive Ausflockung mit Organextrakt zeigen, und auch eine Beziehung der Lipoide zu den ausflockenden und komplementbindenden Eigenschaften des Luesserums als erwiesen gelten kann, glaubt Baumgärtel, daß jene durch Dispersitätsverringerung ausgezeichnete neutrale Globulinphase mit gewissen Serumlipoiden eine Globulinlipoidverbindung eingeht und daß diese Substanz den wirklichen Reaktionskörper der ausflockenden Sera darstellt. Auf diese Weise nimmt die von Baumgärtel vertretene Ansicht eine vermittelnde Stellung ein zwischen der Lipoidhypothese einerseits, nach welcher die wirksamen Serumkörper lipoider Natur sind, und der Globulinhypothese andererseits, nach welcher es sich lediglich um Serumglobuline handelt.

Zur Erklärung des eigentlichen Wirkungsmechanismus zwischen Serumglobulinlipoid und Extraktlipoid führt Baumgärtel folgende experimentell erwiesene Tatsachen an:

1. Die Sachs-Georgische Reaktion bleibt auch bei Luesseren aus, wenn das zur Verdünnung von Serum und Extrakt benutzte Medium alkalisch reagiert oder völlig elektrolytfrei ist; die Reaktion kann dagegen bis zur Unspezifität gesteigert werden, wenn bei stark saurer Reaktion des Mediums oder bei erhöhtem Elektrolytgehalt desselben gearbeitet wird.

2. Bringt man ein nach Vorschrift hergestelltes Gemisch aus Luesserum und cholesteriniertem Rinderherzextrakt in einen elektrischen Überföhrungsapparat, so bemerkt man nach Stromschluß eine langsame Fortföhrung der Kolloidzone zur Kathode, d. h. eine Umladung der an und für sich elektro-negativen Reaktionskörper im positiven Sinne. Das an der Kathode immer dichter und trüber werdende Serum-Extraktgemisch läßt schließlich eine deutliche Flöckchenbildung erkennen; die einzelnen Flöckchen erweisen sich als elektroamphoter, d. h. sie sammeln sich in der Mitte zwischen Anode und Kathode allmählich an.

3. An Stelle der Serumglobuline liefern auch die Lösungen von Gelatine, Agar, Hämoglobin und Methylenblau mit Extraktlipoiden, an Stelle der Extrakt-lipoiden auch die Lösungen von Lezithin, Cholesterin, glykocholsaurem Natrium mit Serumglobulinen und auch die Lösungen von Gelatine, Agar, Hämoglobin und Methylenblau mit den Lösungen von Lezithin, Cholesterin und glykochol-saurem Natrium eine typische Ausflockung. Wie bei der klassischen Sachs-Georgischen Reaktion treten diese Ausflockungen nur dann auf, wenn die genannten Kolloide in geeigneten Mischungsverhältnissen zueinander stehen; sie bleiben aus im salzfreien und alkalischen Medium, sie werden verstärkt durch Säure und erhöhte Elektrolytzufuhr sowie durch Temperaturerniedigung. Die jeweils gebildeten Flöckchen sind elektroamphoter.

Auf Grund dieser und der oben bereits erörterten Experimente hat Baum-gärtel seine elektrochemische Hypothese über das Zusammenwirken von Serumglobulinlipoid und Extraktlipoid entwickelt. Nach Baumgärtel adsorbiert die kolloidal-disperse Globulinlipoidphase des Luetikerserums die Na-Ionen der als Verdünnungsmedium benutzten Kochsalzlösung und erhält dadurch eine elektropositive Ladung, welche sich mit der elektronegativen Ladung der Extraktlipoiden neutralisiert. Dieser elektrochemische Neutrali-sationsvorgang hat das Auftreten einer Flockenbildung zur Folge. Da die gebildeten elektroamphotereren Flöckchen sich vollkommen in Alkohol bzw. Äther auflösen, scheint die weitere Annahme berechtigt, daß es sich dabei um ausgeflockte Lipoiden handelt und daß die Luesglobuline bei jenem Entladungs-vorgang lediglich die Rolle eines Elektrizitätsüberträgers spielen, d. h. daß die gemeinsame Flockung der Extrakt- und Serumlipoiden durch die an die Globulinlipoidphase des Serums adsorbierten elektropositiven Na-Ionen hervor-gerufen wird. Nach dieser Auffassung resultiert der positive Ausfall der Sachs-Georgischen Ausflockungsreaktion aus einer primären Kationenadsorption durch die labile Luesglobulinlipoidphase und einer sekundären Entladung der Lipoidphase des Organextraktes durch die elektropositiven Globulinlipoiden des Serums. Da diese mit Flockenbildung verbundene Teilchenentladung von der Aufladung der Globulinlipoiden und dieser letztere Beladungsvorgang als Adsorptionsprozeß von einer Reihe rein physikalisch-chemischer Faktoren abhängt, so scheint es vollkommen verständlich, daß auch dann ein positiver Ausfall der Sachs-Georgischen Reaktion beobachtet werden kann, wenn

die gewählten Versuchsbedingungen eine elektropositive Aufladung der Globulinlipoide durch Ka-Ionenabsorption ermöglichen. Andererseits hängt der eigentliche Flockungsvorgang, d. h. die durch den elektrischen Entladungsvorgang bewirkte Vereinigung der Lipoidteilchen zu optisch wahrnehmbaren Komplexen von Faktoren ab, welche für die Geschwindigkeit und Stärke der Lipoidausflockungen maßgebend sind. Das Endresultat eines Ausflockungsversuches wird somit von den Versuchsbedingungen der Globulinbeladung und von denen der Lipoidausflockung, d. h. von dem wechselseitigen Zusammenwirken dieser verschiedenen Versuchskomponenten (Temperatur, Reaktion und Elektrolytgehalt des Mediums, Serumveränderungen durch Inaktivierung, Verdünnungsmodus des Organextraktes usw.) bestimmt werden. Es ist das große Verdienst Sachs und Georgis, alle diese Faktoren bei der Ausarbeitung ihrer Ausflockungsmethode berücksichtigt und dabei eine Versuchstechnik gefunden zu haben, welche nach allen bisherigen Erfahrungen die für Lues charakteristischen Serumveränderungen einfach und sicher feststellen läßt.

Literatur.

1. Aoki, Über die Verwendbarkeit von alkoholischen Hühnerherzextrakten als Antigen bei meiner einfachen Komplementbindungsreaktion. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig.**, 16, S. 141.
2. Ascoli, Die spezifische Meiostagminreaktion. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 2.
3. Balnner und v. Decastello, Über die klinische Verwertbarkeit der Komplementbindungsreaktion für die Serodiagnostik der Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 45, S. 1923.
4. Bauer, I. Zum Wesen der Wassermannschen Luesreaktion. Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 17, S. 834.
5. — Über den Ersatz der Organextrakte bei der Wassermannschen Reaktion. Med. Klinik 1909, Nr. 5.
6. — Zur technischen Vervollkommnung des serologischen Luesnachweises. Dtsch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 10, S. 432.
7. — und Hirsch, Beitrag zum Wesen der Wassermannschen Reaktion. Wien. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 1, S. 6.
8. Baumgärtel, Über die Beziehungen der Wassermannschen Reaktion zur Sachs-Georgischen Reaktion. Vortrag in der Gesellschaft für Morphologie und Physiologie. München 1. Juni 1920.
9. — Kolloidchemische Experimentalstudien zur Theorie der Sachs-Georgischen Ausflockungsreaktion. Vortrag in der Gesellschaft für Morphologie und Physiologie. München 6. Juli 1920.
10. — Wassermannsche und Sachs-Georgische Reaktion bei Syphilis. I. Mitteilung. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 15, S. 421.
11. — Wassermannsche und Sachs-Georgische Reaktion bei Syphilis. II. Mitteilung. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 36, S. 1034.
12. — Wassermannsche und Sachs-Georgische Reaktion bei Syphilis. III. Mitteilung. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 8, S. 235.
13. — Über „thermolabile“ Ausflockung nach Sachs-Georgi. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 26, S. 747.
14. Berczeller, Untersuchungen über die Wassermannsche Reaktion. Biochem. Zeitschr. 88, S. 315, 1917.
15. Bergel, Experimentelle Beiträge zum Wesen der Wassermann-Neißer-Bruckschen Reaktion. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 20.
16. Boas, Die Wassermannsche Reaktion mit besonderer Berücksichtigung ihrer klinischen Verwertbarkeit. Berlin 1914.

17. Bordet und Gengou, Sur l'existence de Substances sensibilisatrices dans la plupart des serums antimicrobiens. Ann. de l'inst. Pasteur 1901, S. 289.
18. Brieger und Renz, Chlorsaures Kali bei der Serodiagnose der Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 50, S. 2203.
19. Browning und Mc. Kenzie, On the Complement-containing Serum as a variable Factor in the Wassermann-Reaktion. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig.**, **3**, S. 459, 1909.
20. Bruck, Die Serodiagnose der Syphilis. Berlin 1909.
21. — Eine serochemische Reaktion bei Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 1.
22. — Weitere serochemische Untersuchungen bei Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 35.
23. Citron, Demonstration einer neuen Methode zur Serodiagnostik der Lues. Vortrag in der Berliner Medizinischen Gesellschaft 19. Februar 1908.
24. — und Munk, Das Wesen der Wassermannschen Reaktion. Dtsch. med. Wochenschr. 1910, S. 1660.
25. — und Reicher, Untersuchungen über das Fettspaltungsvermögenluetischer Sera und die Bedeutung der Lipolyse für die Serodiagnostik der Lues. Berl. klin. Wochenschrift 1908, S. 1398.
26. Detre, Über den Nachweis von spezifischen Syphilisantisubstanzen und deren Antigenen bei Luetikern. Wien. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 21, S. 619.
27. Ehrmann und Stern, Mitteilungen zur Wassermannschen Reaktion. Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 7, S. 282.
28. Elfer, Über einige Eigentümlichkeiten des syphilitischen Serums von immunochemischem Gesichtspunkte. Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 40, S. 2079.
29. Elias-Neubauer-Porges-Salomon, Über die Methodik und Verwendbarkeit der Ausflockungsreaktion für die Serodiagnose der Syphilis. Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 23, S. 831.
30. Emanuel, Beeinflussung der Wassermannschen Reaktion des normalen Kaninchens durch Salvarsan. Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 52.
31. — Eine neue Reaktion zur Untersuchung des Liquor cerebrospinalis. Berl. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 30, S. 792.
32. Epstein und Paul, Zur Theorie der Serologie der Syphilis. Arch. f. Hyg. **90**, S. 98, 1921.
33. — — Über die chemische Natur der bei der Sachs-Georgi- und Meinicke-Reaktion, sowie bei dem Toxin-Antitoxinnachweis nach Georgi auftretenden Flocken. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 16, S. 491.
34. — und Pribram, Studien über die hämolysierende Eigenschaft der Blutsera. II. Wirkung des Sublimats auf die komplexe Hämolysierung durch Immuneserum und die Wassermannsche Reaktion. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **7**, S. 549, 1909.
35. Fleischmann, Zur Theorie und Praxis der Serumdiagnose der Syphilis. Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 10, S. 490.
36. Fornet und Schereschewsky, Serodiagnose bei Lues, Tabes und Paralyse durch spezifische Niederschläge. Münch. med. Wochenschr. Nr. 30, S. 1471.
37. Friedemann, Experimentelle Untersuchungen zur Theorie der Wassermannschen Reaktion. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **67**, S. 278, 1910.
38. Fürst, Zur Frage der Natur der komplementbindenden Stoffe in positiven tierischen und luetischen menschlichen Seris bei der Wassermannschen Reaktion. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig.**, **23**, S. 358, 1914.
39. Goß, Eine neue Methode zur Gewinnung des Antigens für die WaR. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig.**, **17**, S. 99, 1913.
40. Grosz und Volk, Bemerkungen zu der Mitteilung von R. Bauer und Hirsch, Beitrag zum Wesen der Wassermannschen Reaktion. Wien. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 3, S. 103.
41. Hecht, Untersuchungen über hämolytische, eigenhemmende und komplementäre Eigenschaften des menschlichen Serums. Wien. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 8, S. 265.
42. — Eine Vereinfachung der Komplementbindungsreaktion bei Syphilis. Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 10, S. 338.

43. Hecht, Wassermannsche Reaktion und Präzipitation. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig.**, 24, S. 258, 1915.
44. Hermann und Perutz, Die Serodiagnose der Syphilis mittels Präzipitation von Natrium glycocholicum unter Heranziehung des Cholesterins. Med. Klinik 1911, S. 60.
45. Herzfeld und Klinger, Studien zur Gerinnungsphysiologie. Biochem. Zeitschr. 71, S. 391, 1915.
46. — — Studien zur Chemie und Physiologie der Blutgerinnung. Biochem. Zeitschr. 75, S. 145, 1916.
47. — — Chemische Studien zur Physiologie und Pathologie. Biochem. Zeitschr. 83, S. 42, 1917.
48. — — Studien zur Chemie und Physiologie der Blutgerinnung. Biochem. Zeitschr. 82, S. 289, 1917.
49. — — Zur Chemie der serologischen Luesreaktionen. Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 46, S. 1486.
50. — — Studien zur Chemie der Eiweißkörper. Biochem. Zeitschr. 83, S. 228, 1917.
51. — — Neuere Eiweißchemische Vorstellungen in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre. Weichardts Ergebnisse 3, S. 282, 1920.
52. Hesse, Über die Bedeutung der Eigenhemmung. Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 20.
53. Hirschfeld und Klinger, Beiträge zur Physiologie der Blutgerinnung. Biochem. Zeitschr. 68, S. 163, 1915.
54. Jacobäus, Die störende Einwirkung der im Menschenserum enthaltenen Ambozeptoren bei der Wassermannschen Reaktion. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig.**, 8, S. 615, 1910.
55. Jacobsthal, Versuche zu einer optischen Serodiagnose. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig.**, 8, S. 107, 1911.
56. — und Kafka, Eine Methode der Untersuchung der Rückenmarksflüssigkeit mit kolloidalen Mastixlösungen. Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 11, S. 249.
57. Ito, Über die Vereinfachung der Wassermannschen Serodiagnostik. Japan. Zeitschr. f. Dermatol. u. Urol. 1909, Heft 12.
58. Karvonen, Über Serodiagnose der Syphilis mittels Konglutinationsreaktion. Arch. f. Dermatol. u. Syph. 108, S. 435.
59. Kaup, Kritik der Methodik der Wassermannschen Reaktion und neue Vorschläge für die quantitative Messung der Komplementbindung. München 1917.
60. Kirchberg, Serologische Untersuchungen bei Geisteskrankheiten, insbesondere bei Paralyse. Arch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. 57, S. 1, 1917.
61. Kiß, Zur Theorie der Wassermannschen Reaktion. Gyogyaszat. 1909, Nr. 46.
62. — Untersuchungen über die Fermentnatur des Komplements. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig.**, 3, S. 558, 1909.
63. Klausner, Vorläufige Mitteilung über eine Methode der Serundiagnostik bei Lues. Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 7, S. 214.
64. Kolle und Stiner, Die Verwendung von Azetonextrakten zur Serundiagnostik der Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 38, S. 1739.
65. Landsteiner, Müller und Pötzl, Zur Frage der Komplementbindungsreaktionen bei Syphilis. Wien. klin. Wochenschr. 1907, S. 1565.
66. — und Müller, Über die Globulinnatur der Reagine im Luetikerserum. Dermatologische Gesellschaft Wien. Ref. Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 29, S. 1076.
67. — und Stankowicz, Die Adsorption und die Bindung von Komplement durch suspendierte und kolloidal gelöste Substanzen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I **Orig.**, 46, S. 108, 1906.
68. Lange, Über die Ausflockung von Goldsol durch Liquor cerebrospinalis. Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 19, S. 897.
69. — Entgegnung auf A. v. Wassermanns modifizierte Lipoidhypothese. Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 14, S. 330.
70. Levaditi und Yamanouchi, La question de la syphilis. Presse med. 1907, Nr. 90.
71. Mandelbaum, Eine neue Verfeinerung der Wassermannschen Reaktion. Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 11, S. 294.

72. Mandelbaum, Beitrag zum Wesen der Sachs-Georgischen Reaktion. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 33, S. 962.
73. Manoilloff, Die Bedeutung des natürlichen Magensaftes für die Serodiagnose der Syphilis. Wratsch. Gaz. 1910, Nr. 40.
74. — Natürlicher Magensaft bei der Serodiagnostik der Syphilis. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I **Orig.**, 57, Nr. 5, S. 463.
75. Manwaring, Über die Beziehungen von Enzymwirkungen zu den Erscheinungen der sog. Komplementablenkung bei Syphilis. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig.**, 3, S. 309, 1909.
76. Maslakowetz und Liebermann, Theorie und Technik der Reaktion von Wassermann und die diagnostische Bedeutung derselben. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I **Orig.**, 47, S. 379, 1908.
77. Meinicke, Über eine neue Methode der serologischen Luesdiagnose. Vortrag in der Berliner Medizinischen Gesellschaft 23. Mai 1917. Ref. Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 25, S. 613).
78. — Zur Chemie der serologischen Luesreaktionen. Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 50, S. 1644.
79. — Weitere serochemische Untersuchungen bei Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 45, S. 1464.
80. — Zur Methodik der serologischen Luesdiagnostik. Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 49, S. 1379.
81. — Zur Theorie und Methodik der serologischen Luesdiagnostik. Berl. klin. Wochenschrift 1918, Nr. 4, S. 83.
82. — Eine neue Immunitätsreaktion. Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 30.
83. — Über die dritte Modifikation meiner Luesreaktion. Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 33, S. 932.
84. — Die Fällungsreaktionen zur Syphilisdiagnose nach Meinicke und Sachs-Georgi. Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 12, S. 323.
85. — Die Lipoidbindungsreaktion. I. Mitteilung. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig.**, 27, S. 350, 1918.
86. — Die Lipoidbindungsreaktion. II. Mitteilung. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig.**, 28, S. 280, 1919.
87. — Die Lipoidbindungsreaktion. III. Mitteilung. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig.**, 29, S. 396, 1920.
88. — Zur Technik meiner Luesreaktion. Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 24, S. 661.
89. — Zur Theorie und Methodik der serologischen Luesdiagnostik. Dtsch. med. Wochenschrift 1919, Nr. 7, S. 178.
90. — Zur Theorie der Lipoidbindungsreaktion. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 37, S. 1022.
91. — Zum Nachweis der Syphilis durch Ausflockungsreaktionen. Dtsch. med. Wochenschrift 1920, Nr. 1.
92. Meir owsky, Die Bedeutung der paradoxen Sera bei der Wassermannschen Reaktion. Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 27, S. 1287.
93. Metschnikoff und Roux, Etudes experimentales sur la syphilis. I—IV. Ann. de l'inst. Pasteur 1903/05.
94. Michaelis, Demonstration der Serumdiagnose der Syphilis. Berl. med. Gesellsch. 6. November 1907.
95. Neukirch, Beiträge zur Kenntnis der Wassermannschen Reaktion und ihrer Beziehungen zur Ausflockung. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig.**, 29, S. 177, 1920.
96. Niederhoff, Über die chemische Natur der bei der Sachs-Georgi- und Meinicke-Reaktion sowie bei dem Toxin-Antitoxinnachweis nach Georgi auftretenden Flocken. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 11, S. 330.
97. Noguchi, Eine für die Praxis geeignete, leicht ausführbare Methode der Serumdiagnose der Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 10, S. 494.
98. — Weitere Erfahrungen mit vereinfachter Methode der Serumdiagnose der Syphilis. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig.**, 7, S. 353, 1910.

99. Peritz, Lues, Tabes und Paralyse in ihren ätiologischen und therapeutischen Beziehungen zum Lezithin. Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 2, S. 53.
100. Pick und Pribram, Beiträge zur Kenntnis ätherempfindlicher und ätherlöslicher Substanzen des Blutserums und ihr Einfluß auf einige Immunitätsreaktionen. Biochem. Zeitschr. **1**, S. 418, 1908.
101. Porges und Meier, Über die Rolle der Lipoide bei der Wassermannschen Syphilis-Reaktion. Berl. klin. Wochenschr. 1908, S. 731.
102. — — Eine neue Methode der Serodiagnose der Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 7.
103. Portmann, Eine neue Modifikation der Wassermannschen Reaktion. Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 4, S. 191.
104. Reicher, Über Wassermannsche Reaktion und Narkose. Dtsch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 13, S. 617.
105. Sachs, Über den Einfluß des Cholesterins auf die Verwendbarkeit der Wassermannschen Komplementbindung bei Syphilis. Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 14, S. 699.
106. — Zur serodiagnostischen Bedeutung der Globulinveränderungen (insbesondere bei Syphilis). Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 46, S. 1462.
107. — und Altmann, Über die Wirkung des oleinsäuren Natrons bei der Wassermannschen Reaktion auf Syphilis. Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 10, S. 494.
108. — — Über den Einfluß des Cholesterins auf die Verwendbarkeit der Wassermannschen Komplementbindung bei Syphilis. Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 14, S. 699.
109. — und Georgi, Zur Serodiagnostik der Syphilis mittels Ausflockung durch cholesterinierte Extrakte. Med. Klinik 1918, Nr. 33, S. 805.
110. — und Rondoni, Beiträge zur Theorie und Praxis der Wassermannschen Syphilisreaktion. Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 44 und Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig.**, **1**, S. 132, 1919.
111. — und Teruuchi, Die Inaktivierung der Komplemente im salzfreien Medium. Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 16 u. 17.
112. Schaudinn und Hoffmann, Vorläufiger Bericht über das Vorkommen von Spirochäten in syphilitischen Krankheitsprodukten und bei Papillomen. Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte **22**, 1905.
113. Scheer, Zur Theorie der Sachs-Georgischen Reaktion. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 2.
114. Schmidt, P., Studien über das Wesen der Wassermannschen Reaktion. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **69**, S. 513, 1911.
115. Schürmann, Luesnachweis durch Farbenreaktion. Dtsch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 14, S. 616.
116. Segale, Das syphilitische ozonisierte Serum erwirbt fixierende Eigenschaften für das Komplement. Arch. f. Dermatol. u. Syph. **114**, S. 489, 1912.
117. Seiffert, Eine neue serologische Methode zur Syphilisdiagnose. Dtsch. med. Wochenschrift 1910, Nr. 50, S. 2333.
118. Seligmann, Zur Kenntnis der Wassermannschen Reaktion. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig.**, **1**, S. 340, 1919.
119. Sormani, Quantitative Bestimmung derluetischen Serumveränderungen mittels der Reaktion von Wassermann, Neißer und Bruck. Arch. f. Dermatol. u. Syph. **48**, Heft 1, 1909 und **68**, Heft 1, 1913.
120. Stern, Eine Vereinfachung und Verfeinerung der serodiagnostischen Syphilisreaktion. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig.**, **1**, S. 422, 1909.
121. Take mora, Über Phosphorgehalt der Sera bei Gesunden, Syphilitikern und Karzinomkranken. Biochem. Zeitschr. **25**, S. 508, 1910.
122. Teruuchi und Toyoda, Die Kuroinseroreaktion zur Diagnose der Syphilis. Wien. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 25, S. 919.
123. Tschernogubow, Eine einfache Methode der Serumdiagnose bei Syphilis. Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 47, S. 2107.
124. Walbum, Die Einwirkung verschiedener Alkohole auf Antigene und ähnliche Körper. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig.**, **7**, S. 544, 1909.

125. Wassermann, Neue experimentelle Forschungen über Syphilis. Berl. klin. Wochenschrift 1921, Nr. 9, S. 193.
126. — Über die Antikörpurnatur der Wassermannsubstanz. Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 14, S. 331.
127. — Neißer und Bruck, Eine serodiagnostische Reaktion bei Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 19, S. 745 und Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh **55**, S. 451, 1906.
128. — und Plaut, Über das Vorhandensein syphilitischer Antistoffe in der Zerebrospinalflüssigkeit von Paralytikern. Dtsch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 44, S. 1769.
129. Weichardt, Eine neue serologische Methode zur Syphilisdiagnose. Dtsch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 4, S. 154.
130. Wechselmann, Über Verschleierung der Wassermannschen Reaktion durch Komplementoidverstopfung. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig.**, **3**, S. 525, 1909.
131. Weil und Braun, Über das Wesen der luetischen Erkrankung auf Grund der neueren Forschungen. Wien. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 11, S. 372.
132. — und Spät, Über den Mechanismus der Komplementbindung bei Antieweißeris. Biochem. Zeitschr. **33**, S. 63, 1911.
133. Wladyscko, Über die Wechselbeziehungen zwischen der Wassermannschen Reaktion und dem Grade der Toxizität des menschlichen Bluteserums. Prakticzesky Wratsch 1911, Nr. 47, S. 750.
134. Wolfsohn, Über die Wassermannsche Reaktion und Narkose. Dtsch. med. Wochenschrift 1910, Nr. 11, S. 505.
135. Zeißner, Quantitative Hemmungskörperbestimmung bei der Wassermannschen Reaktion. Berl. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 44, S. 1968 und 1910, Nr. 21, S. 968.

VIII. Die Theorie, Methodik und Fehlerquellen der Weil-Felix'schen Reaktion.

Von

Georg Wolff-Berlin.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
I. Einleitung: historische Entwicklung der Weil-Felix-Reaktion	532
II. Theorie der Weil-Felix-Reaktion	535
a) Infektion mit den „spezifischen“ X-Stämmen	535
b) Mischinfektion mit dem <i>Proteus vulgaris</i>	539
c) Theorie der Paragglutination	541
d) Chemisch-physikalische Zustandsänderung des Blutserums beim Fleckfieber	543
e) Vermehrung der Normalagglutinine	545
f) Heterogenetische Antikörperbildung	545
III. Verlauf der Weil-Felix-Reaktion während der Krankheit.	547
IV. Der Bazillus X19 (Weil-Felix)	552
a) Die kulturellen Eigenschaften der X-Stämme	552
b) Die serologischen Eigenschaften der X-Stämme	556
c) Die tierpathogenen Eigenschaften der X-Stämme	563
V. Technik der Weil-Felix-Reaktion	566
a) Originalmethode mit lebenden Bazillen	566
b) Die Benutzung abgetöteter X19-Bazillen zur Fleckfieberdiagnose	568
VI. Fehlerquellen der Weil-Felix-Reaktion	571
a) Versagen der Reaktion bei Fleckfieber	571
b) Hemmungsphänomene des Serums.	572
c) Auftreten der X19-Agglutination bei Nichtfleckfieberkranken (unspezifische Reaktionen)	573
d) Auftreten der Gruber-Widalschen und anderer Agglutinationsreaktionen beim Fleckfieber („polyagglutinatorisches Verhalten“ des Fleckfieberserums)	577
e) Veränderlichkeit des X 19-Agglutinogens	581
VII. Literaturverzeichnis bis zum 1. April 1921	585

I. Einleitung; historische Entwicklung der Weil-Felix-Reaktion.

Über die praktische Bedeutung der von Weil und Felix gefundenen Agglutinationsreaktion des Serums Fleckfieberkranker mit dem Bazillus X19 besteht heute keine Meinungsverschiedenheit mehr. Sie ist in annähernd 100% der Fälle positiv und bildet danach die wertvollste Bereicherung in der Diagnostik des Fleckfiebers. Sämtliche Untersucher stimmen darin überein, seitdem

an Stelle der anfangs benutzten Stämme X1 und X2, mit denen Fehlresultate öfter vorkamen, zur serologischen Fleckfieberdiagnose nur noch der hochagglutinable Stamm vom Typus X19 verwendet wird. Der einzige, der die Brauchbarkeit der Weil-Felixschen Reaktion zur Fleckfieberdiagnose vollkommen ablehnt und infolge unzureichender Technik ungenügende Resultate erzielt hat, ist Popoff; seine vereinzelt gebliebene Ansicht hat die Beweiskraft der serologischen Fleckfieberdiagnose nicht herabgesetzt. Natürlich darf auch die Weil-Felix-Reaktion bei aller Konstanz ihres Auftretens nur als ein Symptom des Fleckfiebers betrachtet werden, zwar als ein sehr zuverlässiges; dennoch ist positiver Ausfall der Weil-Felixschen Reaktion nicht identisch mit Fleckfieber. Vielmehr muß auch diese biologische Reaktion im Zusammenhang mit den klinischen Erscheinungen bewertet werden, da gelegentlich auch andere Sera eine geringe und unspezifische Ausflockung mit dem Bazillus X19 geben können.

Wegen der Wichtigkeit der serologischen Fleckfieberdiagnose, die durch die Weil-Felix-Reaktion einwandfrei ermöglicht wird, sei es erlaubt, auf die historische Entwicklung dieser Methode mit einigen Worten einzugehen. Im Herbst 1915 züchteten Weil und Felix aus dem Harn eines Fleckfieberkranken einen Stamm, der sich kulturell wie ein Proteusbazillus verhielt, flächenhaftes Wachstum auf Platten zeigte, aber zum Unterschiede von gewöhnlichen Proteusbazillen vom Serum Fleckfieberkranker agglutiniert wurde. In 100% der untersuchten 47 Fälle trat auf der Höhe der Krankheit in einer Verdünnung von zumindest 1 : 50 spezifische Agglutination auf, während in 169 Kontrollfällen (95 Fälle von klinisch sicheren Typhen, 12 Fälle von Rückfallfieber, 62 Fälle von Ruhr, Pneumonie, Bronchitis u. a. Krankheiten) nur in 12% eine unspezifische, langsam eintretende Agglutination in Verdünnung 1 : 25 beobachtet wurde. Im Verlauf dieser Epidemie gelang es Weil und Felix nur noch ein zweites Mal, diesen Keim aus dem Harn eines anderen fiebernden Fleckfieberkranken zu züchten, während 28 andere Stämme, die sich kulturell ähnlich verhielten und aus Stuhl oder Harn Fleckfieberkranker gezüchtet wurden, nicht die spezifische Agglutination mit dem Fleckfieberkrankenserum gaben. In diesem Keim, den sie später als X1 und X2 bezeichneten, sahen Weil und Felix schon damals ein wichtiges Hilfsmittel für die Fleckfieberdiagnose, hielten sich aber nicht für berechtigt, ihn für den Erreger des Fleckfiebers anzusehen. In einer weiteren Mitteilung konnten Weil und Felix die Ergebnisse ihrer ersten Untersuchung an einem größeren Material von 185 Fleckfieberseren und 632 Kontrollseren bestätigen. Nur in einem sicheren Fleckfieberfall blieb die Reaktion ganz aus; die Kontrollseren zeigten in 12% der Fälle Normalreaktionen in der Verdünnung 1 : 25, nur ganz vereinzelt auch bei 1 : 50. Ebenso günstige Resultate erzielten fast alle Laboratorien der Salubritätskommission der K. u. K. 2. Armee an einem Material von etwa 500 Fleckfieberkranken und ebenso vielen Kontrollfällen. Die Salubritätskommission kam, bis auf ein Laboratorium, übereinstimmend zu dem Ergebnis, daß die Sera Fleckfieberkranker bei wiederholter Untersuchung in über 90% der Fälle positiv reagierten, während bei den Kontrollen (in der überwiegenden Mehrzahl Typhusfälle) nur Reaktionen unter 1 : 50 in höchstens 10% der Untersuchungen vorkamen.

Diese Ergebnisse wurden mit den anfangs gezüchteten Stämmen X1 und

X2 erzielt, sie wurden noch ungleich viel eindeutiger, als es Weil und Felix im April 1916 gelungen war, aus dem Harn eines Fleckfieberkranken vom fünften Krankheitstage einen neuen Proteuskeim (X19) zu züchten, der sich kulturell genau wie X1 und X2 verhielt, vom Serum Fleckfieberkranker aber ungemein viel höher agglutiniert wurde. Die Titerwerte der Krankenserum erreichen mit X19 meist das Zehn- bis Zwanzigfache, manchmal auch Hundert- bis Tausendfache von den mit den ersten X-Stämmen erreichten. In der Folgezeit wurde in allen Laboratorien nur noch mit diesem Stamm für die Zwecke der praktischen Fleckfieberdiagnose gearbeitet. Die Agglutination blieb unter 60 Seren Fleckfieberkranker in keinem einzigen Fall aus, während bei 187 Seren von anderen Kranken und 137 Seren von Gesunden im ganzen 22mal = 7%, eine schwache positive Reaktion in der Verdünnung 1 : 25 gefunden wurde. Entgegen dem erwarteten Resultat, daß der leichter agglutinable Stamm X19 die Normalagglutination häufiger zeigen würde als die Stämme X1 und X2, ergab sich also, daß die Spezifität der Agglutination bei X19 schärfer ausgeprägt war als bei X1 und X2. Einen gleichen Stamm züchteten Weil und Felix sodann aus dem Blute, ferner einige Male Dienes, Zeiß, Wolff, Gergely, Schürer und Wolff, Sternberg, Loewenhardt, Collignon und Monziols. Verschiedenheiten im klinischen Verlauf oder im serologischen Verhalten dieser Fälle, bei denen X19-Bazillen gefunden wurden, von jenen, bei denen die Blutzüchtung Keime vom Typus X1 und X2 zutage förderte, konnten weder von Weil und Felix noch von anderen festgestellt werden.

In einer weiteren Mitteilung stellten Weil und Felix sodann die Beziehungen der Gruber-Widalschen Reaktion zum Fleckfieber fest. Ihrer Ansicht, daß die Gruber-Widalsche Reaktion nur bei solchen Fleckfieberkranken auftritt oder eine erhebliche Zunahme des Titers erfährt, die vorher gegen Typhus geimpft waren oder Typhus durchgemacht haben, ferner daß die Gruber-Widalsche Reaktion auch bei anderen Kranken, die mit Typhusbazillen immunisiert sind, im Verlauf des Fiebers eine Steigerung erfährt, sind auch die meisten anderen Untersucher beigetreten.

In ihren späteren Arbeiten nähern sich Weil und Felix dem Standpunkt, einen Zusammenhang zwischen den X-Stämmen und dem Fleckfiebererreger herzustellen, nachdem sie von vornherein die Anwesenheit der X-Stämme im fleckfieberkranken Körper als auslösende Ursache der von allen Seiten bestätigten Agglutinationsreaktion angenommen hatten. Mit der Auffindung der H- und O-Form machten sie eine weitere wichtige Entdeckung, die nicht nur für die Fleckfieberagglutination, sondern für die gesamte Bakterienforschung von Bedeutung wurde. Als H-Form wurde die gewöhnliche, sich hauchförmig über die ganze Platte ausdehnende Wuchsform der Proteuskultur bezeichnet, als O-Form die in isolierten Einzelkolonien wachsende (Einzelheiten siehe später). Besonders wichtig war auch die Feststellung, daß den H- und O-Formen der X-Stämme homologe Agglutinine im Kaninchenimmunserum entsprechen, vor allem aber die Tatsache, daß die O-Agglutinine des Kaninchenimmunserums mit den Agglutininen des Fleckfieberkrankenserums übereinstimmen. Weil und Felix zogen daraus den zunächst naheliegenden, das Problem einfach lösenden Schluß, daß die O-Form, wenn nicht der Fleckfiebererreger, so doch konstant im Fleckfieberkörper vorhanden sein muß und die Agglutininbildung erzeugt.

Abgesehen davon, daß Weil und Felix die nach ihnen benannte Reaktion in intuitiver Erkenntnis ihrer Wichtigkeit gefunden und durchgearbeitet haben, machten sie also im weiteren Verlauf ihrer systematischen Arbeiten die weitere Entdeckung der Abspaltungsformen der Proteusstämmen. Auch ihre späteren Studien über die Agglutininbildung im Körper fleckfieberinfizierter Kaninchen sind von großer Bedeutung. Vielleicht nicht so glücklich waren sie in der Deutung des Phänomens, da sie aus begrifflichen Gründen zu sehr von der Vorstellung der primären Anwesenheit der X-Stämme im Körper des Fleckfieberkranken und ihrer Beziehung zur Ätiologie der Krankheit beherrscht waren.

II. Theorie der Weil-Felix-Reaktion.

Ungeklärt und widerspruchsvoll ist noch immer die theoretische Deutung der Weil-Felix-Reaktion. Zahlreiche Arbeiten haben dazu dienen sollen, die Herkunft der X19-Agglutinine im Blute der Fleckfieberkranken zu erklären. Eine Einigung konnte aber auf Grund der vorliegenden Tatsachen noch keineswegs erzielt werden. Wir wollen uns im folgenden darauf beschränken, einen Überblick über die verschiedenen Theorien zu geben, die zur Erklärung des Phänomens aufgestellt wurden, und sehen, wie weit das bisher vorliegende Tatsachenmaterial unter kritischer Würdigung der experimentellen Ergebnisse damit in Einklang zu bringen ist.

a) Infektion mit den „spezifischen“ X-Stämmen.

Weil und Felix halten nach wie vor an der Ansicht fest, daß die Ursache der Fleckfieberreaktion mit den X-Stämmen nur in der Anwesenheit dieser Stämme im fleckfieberkranken Organismus gesucht werden kann. Es ist kein Zweifel, daß sich damit am einfachsten die Erscheinung der Agglutination als einer gewöhnlichen Immunreaktion gegen den Bazillus X19 erklären ließe. Dabei braucht man nicht wie Friedberger aus der Tatsache, daß im Blute des fleckfieberkranken Menschen außer Agglutininen auch komplementbindende, bakteriolytische, präzipitierende, bakterizide Antikörper gegen den Bazillus X19 gefunden sind, den weitergehenden Schluß zu ziehen, daß der Proteusbazillus X19 der „dominante Erreger“ des Fleckfiebers ist. Auch Bien und Horwarth erklären den Bazillus X19 bzw. die O-Form desselben für den Erreger des Fleckfiebers, ohne in ihren Arbeiten irgendwelche experimentellen Stützpunkte für ihre bestimmt vorgetragene Behauptung zu geben. Diese Ansicht ist vielmehr durch die Ergebnisse der Tierversuche (Landsteiner und Hausmann, Schloßberger, Doerr und Pick, Dörr und Schnabel, Möllers und Wolff, Löwy, Otto und die Selbstversuche von Kuczinsky, sowie die neueren Menschenversuche von N. Hamilton Fairley widerlegt. Wahrscheinlich neigten auch Weil und Felix, wie es nahe liegt, dieser Ansicht zu; sie haben sich aber stets aus Mangel an vollgültigen Beweisen in dieser Hinsicht im Gegensatze zu anderen Autoren große Reserve aufgelegt. Indessen würde es auch genügen, die Antikörperbildung gegen den Bazillus X19 damit zu erklären, daß im fleckfieberkranken Menschen stets eine Symbiose des eigentlichen Virus mit dem Bazillus X19 besteht. Aber auch gegen diese Annahme, die die Weil-Felixsche Reaktion als Immunreaktion ätiologisch erklären würde, sprechen die bisherigen Ergebnisse der bakterio-

logischen Züchtungsversuche. Weil und Felix selbst und alle Nachuntersucher, die über positive Ergebnisse berichten, konnten X-Stämme nur in einem verschwindend kleinen Teil aller untersuchten Fleckfieberfälle nachweisen.

Auch in seiner jüngsten Arbeit, die Friedberger zusammen mit Schiff veröffentlicht hat, bleiben die Autoren noch bei der Meinung, daß der Bazillus X19 der Erreger des Fleckfiebers ist, obschon alle Argumente dagegen sprechen. Zwar hat Friedberger inzwischen seine Ansicht, daß sich das Fleckfieber auf Meerschweinchen nicht übertragen lasse, weitgehend rektifiziert. Unter der Wucht der neuen Versuche von Weil und Felix erkennt er das Meerschweinchenfleckfieber an, seine Ansicht von der Erregernatur des Bazillus X19 bzw. dessen O-Form hält er aber noch immer aufrecht. Dabei müßte es nun, wo er die Übertragungsmöglichkeit des Fleckfiebers auf das Meerschweinchen zugibt, leicht sein, mit dem mutmaßlichen Erreger das Krankheitsbild beim Meerschweinchen zu reproduzieren bzw. mit dem Gehirn der infizierten Meerschweinchen Agglutininbildung beim Kaninchen zu erzeugen. (Vgl. die Diskussionsbemerkungen zu Friedbergers Vortrag in der Berliner mikrobiologischen Gesellschaft vom 21. 3. 21, Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 48, sowie die späteren Ausführungen in dieser Übersicht). Die Tatsache, daß einige vorher mit Fleckfiebersvirus infizierte Tiere einer späteren Infektion mit O-X19 einige Male (nicht immer!) widerstanden, während die Kontrolle nach 30 Stunden tot war, kann unmöglich als ein Beweis dafür angesehen werden, daß Fleckfiebersvirus und O-X19 identisch sind; dies umso weniger, als alle Autoren vorher, die derartige Immunisierungsversuche in einer Versuchsordnung machten, welche Friedberger freilich nicht eingehalten hat, zu entgegengesetzten Resultaten kamen. Inzwischen sind aber Versuche von N. Hamilton Fairley auch beim Menschen ausgeführt worden. Er injizierte lebende X19-Bazillen Menschen und Affen. Die Injektion führte zur Bildung von Agglutininen und komplementbindenden Antikörpern, aber nie zum Krankheitsbilde des Fleckfiebers. Damit könnte die Diskussion über den Bazillus X19 als Erreger des Fleckfiebers geschlossen sein.

Dienes züchtete in 30—50 Fleckfieberfällen (genaue Angaben fehlen) X-Stämme aus dem Blute nach folgender Methode: Einige Kubikzentimeter steril entnommenes Blut werden 1—2 Tage lang bei Zimmertemperatur (auf dem Thermostaten), dann einen weiteren Tag im Thermostaten aufbewahrt, und in den folgenden Tagen wird täglich ein Teil des Blutkuchens abgetrennt und in 2—3 Strichen auf einer Agar- oder Conradi-Drigalski-Platte ausgebreitet, oder es wird der ganze Blutkuchen in Galle geworfen, dort zerkleinert und am nächsten Tag weiterverimpft. Bei dem Galleverfahren hatte Dienes wesentlich schlechtere Resultate als bei der direkten Verarbeitung des Blutkuchens. Von wesentlichem Interesse ist, daß Dienes noch bei zwei anderen Kranken (1 Fall von Typhus abdominalis und 1 unklarer Fieberfall) den gleichen Keim im Blut gefunden hat. Nach der Methode von Dienes konnten auch Weil und Felix X-Stämme mehrere Male aus dem Blut züchten. Sie fanden 19 Stämme im Blut, 3 im Harn; der letzte im Harn gefundene (X19) zeichnete sich durch seine ganz besondere Agglutinierbarkeit aus und wurde in der Folge allein zur serologischen Diagnose benutzt. Im ganzen fanden sich unter ihren 22 X-Stämmen 3 vom Typus des X19.

Zeiß, Gergely, Epstein fanden einige Male X-Stämme auch bei Genesenden nach der Entfieberung im Blut. Die meisten der gefundenen X-Stämme stammten aus Blut und Urin, Dienes fand einmal einen X-Stamm im Stuhl, Zeiß einen im Abszeßleiter, Dienes und Gergely züchteten ferner zwei X-Stämme aus Läusen, die Fleckfieberkranken abgenommen waren. Felix züchtete dreimal, Epstein einmal aus den Leichenorganen X-Stämme, darunter Felix zweimal in Fällen, bei denen es während des Lebens nicht gelungen war, X-Stämme zu finden.

Außerdem wurden nicht nur Proteus-X-Stämme im Blute und in den Organen Fleckfieberkranker gefunden, sondern auch gewöhnliche, durch Fleckfieberserum nicht agglutinable Stämme vom Typus des *Proteus vulgaris* (Gergely, Felix, Schürer und Wolff). Will man die einen nicht als Verunreinigungen oder zufällige Befunde erklären, so geht es natürlich auch nicht an, die „unspezifischen“ Proteusstämme, die bisher gefunden wurden, zu übersehen und als Verunreinigungen zu bezeichnen, wie es Felix tut.

Von Bedeutung ist ferner die Tatsache, daß X-Stämme einige Male auch bei Nichtfleckfieberkranken gefunden wurden (Dienes, Finger und Kollert, Wolff, Weltmann und Molitor. Da diese Befunde fleckfieberverseuchten Ländern stammen, ist allerdings mit der Möglichkeit zu rechnen, daß die Bazillen ursprünglich doch von Fleckfieberkranken ausgeschieden wurden. Finger und Kollert züchteten den Keim aus absichtlich unsteril aufbewahrten Blutproben Ruhrkranker, Dienes züchtete 6mal X-Keime aus dem Blut von kranken Russen, die aber klinisch angeblich kein Fleckfieber hatten. Die Angaben von Dienes über seine verschiedentlich gelungenen Züchtungen von X-Keimen aus dem Blut von Fleckfieberkranken und anderweitig Kranken sind leider so wenig eindeutig, daß man seine Befunde nur schwer verwerten kann. Es ist auch nicht ersichtlich, warum die in seiner letzten Arbeit erwähnten 6 Blutkulturen nicht doch von fleckfieberkranken Russen stammen können, zumal bei ihnen die Krankheit meist leichter verlaufen ist als bei Deutschen und Österreichern. Ich selbst konnte unter 116 Proteusstämmen, die aus Stuhlproben von Ruhrkranken in Rumänien stammten, 3mal Keime vom Typus der X-Stämme züchten, die serologisch und kulturell fast genau mit dem *Bazillus X19* übereinstimmten. Neuerdings konnte ich in Berlin unter 44 Proteusstämmen, die aus Stuhl, Urin, Eiter gezüchtet waren, 2 Stämme des Typus X2 feststellen, wohingegen ein Stamm des Typus X19 in fleckfieberfreier Umgebung bisher noch nicht gefunden wurde. Weltmann und Molitor fanden bei demselben Paratyphuskranken zweimal hintereinander einen Keim vom Typ des X19, ohne daß eine Mischinfektion mit Fleckfieber angenommen wird. Hamburger und Bauch züchteten aus Stühlen von Patienten, die sicher nicht an Fleckfieber erkrankt waren, sechs Proteusstämme, die in ihrer Agglutinierbarkeit ungefähr den ersten X-Stämmen von Weil und Felix entsprachen. Genauere Angaben über das serologische und kulturelle Verhalten dieser Stämme fehlen. Bei mehr als 1000 Blutproben von Kontrollen und bei mehreren tausend Stuhl- und Harnproben Nichtfleckfieberkranker fanden Weil und Felix nie einen X-Stamm.

Es soll nicht verschwiegen werden, daß ein englischer Forscher (Wilson), der im Jahre 1910 über das Vorkommen eines koliähnlichen *Bazillus* in Stuhl und Urin von Fleckfieberkranken berichtet hat, im Jahre 1916 die Identität dieses Keimes mit dem *Bazillus X19* entdeckt und nun sogar die Priorität der Weil-Felixschen Reaktion für sich beansprucht.

Im Verlauf ihrer Untersuchungen ist es Weil und Felix gelungen, die X-Stämme und danach auch die gewöhnlichen Proteusarten in zwei Formen zu zerlegen, die H-Form, die in der charakteristischen Weise schleierhaft über die ganze Platte wächst, und die O-Form, die auch bei längerem Stehenlassen dieses progressive Wachstum nicht zeigt. Bei der serologischen Untersuchung von im ganzen 126 Proteusstämmen von allen Kriegsschauplätzen konnten

sie feststellen, daß die O-Rezeptoren der X-Stämme von denen der anderen total verschieden sind. „Unter allen diesen Stämmen fand sich kein einziger, welcher vom Immuneserum O-X2 oder vom Immuneserum O-X19 wie die entsprechenden X-Stämme agglutiniert wurde“. Durch die Feststellung dieser konstanten O-Rezeptoren wird bestätigt, daß die X-Stämme Proteusarten darstellen, die sich serologisch scharf aus der Gruppe der gewöhnlichen Proteusarten hervorheben.

Mit der H- und O-Form, deren Isolierung inzwischen auch von anderen Autoren bestätigt wurde (Sachs, Braun und Salomon, Jötten) stellten Weil und Felix getrennte Kaninchen-Immunesera her. Dabei ergab sich die interessante Tatsache, daß nur die O-Immunesera genau den Fleckfieberkrankensera entsprachen. Während nämlich die H-Immunesera auch die saprophytischen Proteusstämme häufig agglutinieren und eine mehr grobflockige Agglutination mit dem Stamm X19 zeigen, bringen die mit der O-Form hergestellten Sera die reine O-Form in „feinen Körnern“, die gewöhnliche X19-Suspension in „feinen Flocken“ zur Agglutination, genau wie die Krankensera, und agglutinieren wie diese die saprophytischen Proteusstämme gar nicht. Hamburger und Bauch, Csépai, Jakobitz haben schon früher festgestellt, daß die Agglutinine der mit gewöhnlichen, abgetöteten X19-Bazillen hergestellten Kaninchen-Immunesera gegen Temperatureinflüsse widerstandsfähiger sind als die Agglutinine der Krankensera; letztere gehen schon bei 60–63 Grad zugrunde, während die Agglutinine der Kaninchen-Immunesera erst bei 70–80 Grad ihre Wirkung einbüßen. Genau so verhalten sich auch die O- und die H-Agglutinine des Kaninchens, die letzteren sind thermostabiler als die O-Agglutinine. Daraus ziehen Weil und Felix den bedeutsamen Schluß, daß die O-Form der X-Stämme vornehmlich im Organismus des Fleckfieberkranken auftritt und daselbst die homologen Agglutinine erzeugt.

Werner und Leoneanu ergänzten die Versuche von Hamburger und Bauch durch Immunisierungen am Menschen und stellten fest, daß die X19-Agglutinine im Serum immunisierter Menschen zwar geringere Thermostabilität als die entsprechenden Agglutinine des Kaninchens zeigen, aber hitzebeständiger sind als die Agglutinine im Serum Fleckfieberkranker. Letztere gehen bei 60°, die Immunagglutinine des Menschen bei 65°, die des Kaninchens bei 75° zugrunde. C. Prausnitz hat die Versuche, die Werner und Leoneanu in Rumänien ausführten, an sich selbst wiederholt und konnte die Ergebnisse dieser Autoren vollkommen bestätigen. Die Hitzebeständigkeit des Immunagglutinins bildet daher nach diesen Untersuchungen ein zuverlässiges und auch praktisch wichtiges Mittel zur Unterscheidung zwischen der thermolabilen Fleckfieber-Reaktion und der thermostabilen Proteus-Immuneserumagglutination.

In der Tat hat die Schlußfolgerung von Weil und Felix etwas Bestechendes, sie würde das Wesen der Reaktion am einfachsten erklären, wenn die bakteriologischen Blutbefunde damit im Einklang ständen. Mit dieser Annahme übereinstimmende neuere Ergebnisse bakteriologischer Blutuntersuchungen, bei denen die hauchlos wachsende Form des Bazillus X19 aus dem Körper des Fleckfieberkranken vorwiegend oder auch nur in einer größeren Zahl von Fällen gezüchtet wurden, sind bisher nicht bekannt geworden.

Es sei an dieser Stelle erwähnt, daß Hilgermann und Arnoldi, ohne eine direkte Stellungnahme über die Bedeutung des Proteus X19 zum Fleckfieber vorwegzunehmen, eine Vakzinierung mit diesem Keim zur Behandlung und Schutzimpfung versuchten und bei intravenöser Einverleibung gute Heilerfolge sahen. Auch Werner und Leoneanu versuchten nach ähnlichem Prinzip eine Immunisierung gefährdeter Personen zu erreichen; desgleichen berichten Monziols und Collignon über günstige Heilerfolge durch Verwendung eines jodierten Vakzins von X19.

Oettinger, Dörr und Pick, Bessau, Löwy und viele andere haben in systematischen Untersuchungen X-Bazillen niemals im Blute der erkrankten Menschen oder Tiere gefunden, andere ebenso wie Weil und Felix äußerst selten. Experimentell konnten Oettinger sowie Löwy feststellen, daß der Nachweis der Proteusbazillen im Blut und anderen Nährmedien leicht gelingt, wenn sie darin überhaupt vorhanden sind. Man wird daher Oettinger beistimmen können, daß in jenen Fällen, in denen die Proteusbazillen nicht gefunden wurden, auch keine im Blut vorhanden waren. Zu ganz ähnlichen Schlußfolgerungen kamen Schürer und Wolff, die ebenfalls wie andere die Anspruchslosigkeit der X-Stämme gegenüber den meisten Nährmedien feststellen konnten.

b) Mischinfektion mit dem *Proteus vulgaris*.

Den tatsächlichen Ergebnissen der bakteriologischen Befunde trägt die Ansicht derer eher Rechnung, die nicht an eine Infektion oder Mischinfektion mit den X-Stämmen, sondern an eine allgemeine Mischinfektion oder Symbiose des eigentlichen Fleckfiebersvirus mit dem aus dem Darm stammenden *Proteus vulgaris* denken, von dem der Typus X19 nur eine bestimmte, serologisch konstante Abart darstellt. Schürer und Wolff züchteten bei einer systematischen Durchuntersuchung von 260 hochfiebernden Fleckfieberkranken aus 350 Blutproben 20 Proteusstämmen aus dem Blut, von denen auf Grund ihres serologischen Verhaltens gegenüber Fleckfieberserum 7 dem Typus X19, 3 dem Typus des durch Fleckfieberserum schwach agglutinablen X2 und 10 dem durch Fleckfieberserum nicht agglutinablen *Proteus vulgaris* zugerechnet wurden. Später Nachuntersuchung der 3 als X2 bezeichneten Stämme mittels des von Braun und Salomon angegebenen Karbolsäureagars machen es wahrscheinlich, daß auch diese Stämme, die mit den X-Stämmen gemeinsame Agglutinogene besaßen und daher in geringem Maße vom Fleckfieberserum agglutiniert wurden, zu den sog. saprophytischen Proteusbazillen der Gruppe 3 von Weil und Felix gehören. Auch in kultureller Hinsicht verhalten sie sich wie gewöhnliche Proteusstämmen, indem sie im Gegensatz zu den X-Stämmen auch bei längerer Bebrütung kein Indol bildeten, ferner Saccharose und Maltose in Barsieckowscher Nährlösung unbeeinflusst ließen. Unter den 20 von uns aus dem Blut gezüchteten Proteuskulturen befanden sich demnach 13, die dem Typus der X-Stämme bzw. des durch Fleckfieberserum hochagglutinablen Proteus X19 nicht entsprachen; d. h. 65% der im strömenden Blut gefundenen Stämme gehörten zu den gewöhnlichen saprophytischen Proteusbazillen. Aus 100 Blutproben züchtete Gergely 3mal spezifische X-Stämme und 6mal gewöhnliche, saprophytische Proteusstämmen. Auch Felix, der bei einer systematischen Untersuchung von 419 Blutproben, die 250 Fleckfieberkranken entstammten, in keinem einzigen Fall einen agglutinablen Proteusstamm im strömenden Blut fand, züchtete hinterher aus den Leichenorganen von 18

zur Obduktion gekommenen Fleckfieberkranken in drei Fällen einen agglutinablen Proteusstamm (1mal X19, 2mal X2) — bei 2 von diesen Fällen war während des Lebens im Blut kein X-Stamm gefunden worden, der dritte Fall war schon moribund eingeliefert worden — und 5mal unspezifische, d. h. nicht durch Fleckfieberserum agglutinable Proteusstämmen. In den übrigen 10 Fällen konnte aus dem verimpften Leichenmaterial überhaupt kein Proteusstamm gezüchtet werden. In wieviel Fällen unter den 419 während des Lebens entnommenen Blutproben, in denen X-Stämme nicht nachweisbar waren, gewöhnliche saprophytische Proteusstämmen gezüchtet wurden, ist nicht angegeben. Man kann sich des Eindrucks nicht erwehren, daß unter dem Einfluß der Voraussetzung von Weil und Felix, lediglich die X-Stämme für die Erklärung der Reaktion in Frage zu ziehen und dementsprechend ausschließlich aus dem Körper des Fleckfieberkranken herauszuzüchten, der Befund gewöhnlicher, nichtagglutinabler Proteusstämmen vernachlässigt oder als Zufallsbefund, Verunreinigung oder dergleichen gedeutet wurde. Das ist aber nicht zulässig, wenn man sich die tatsächlichen Ergebnisse der bakteriologischen Blutuntersuchungen vor Augen hält. In den drei genannten Epidemien, die von ganz verschiedenen Autoren in Rumänien (Schürer und Wolff), Galizien (Gergely) und der Türkei (Felix) untersucht wurden, konnten fast doppelt so viele gewöhnliche Proteus- wie Proteus-X-Stämme gefunden werden; da wäre es mindestens sehr gekünstelt, anzunehmen, daß nur die ersteren eine Verunreinigung der Kulturen darstellen sollen, die X-Stämme aber den Fleckfieberkranken entstammen.

Theoretisch möglich scheint die Annahme, daß die gewöhnlichen Proteusbazillen, die als Ausdruck der Mischinfektion in die Blutbahn eingedrungen sind und bis zu einem gewissen Grade Agglutinogen mit den X-Stämmen nach den Untersuchungen von Braun und Salomon gemeinsam haben, die Produktion der Agglutinine für die hochagglutinablen X19-Stämme bewirken (Schürer und Wolff). Einige Analogien für das Auftreten solcher Mitagglutinine, die freilich längst nicht so konstant und hochwertig sind, gibt es aus der Gruppe der Ruhr-Typhus-Agglutinationen. Heute scheint mir diese Annahme für die Deutung der Weil-Felix-Reaktion nicht mehr ausreichend zu sein. Einmal weisen die Tierversuche darauf hin, daß gewöhnliche Proteusbazillen ebenso wie X19-Bazillen leicht spezifisch gegen sie gerichtete Agglutinine zu bilden vermögen, zweitens hat sich durch die Untersuchungen von Hamburger und Bauch, von Csépai, von Jakobitz, vor allem aber durch die systematischen Absättigungsversuche von Braun und Salomon gezeigt, daß in serologischer Hinsicht außer gemeinsamen Eigenschaften auch prägnante Differenzen zwischen Fleckfieberkrankenserum und künstlichem Immun- bzw. Infektionsserum bestehen. Sodann weisen die Untersuchungen von Epstein auf eigentümliche Veränderungen des Fleckfieberkrankensersums in chemisch-physikalischer Hinsicht hin, die auch in der Weltmannschen Trübungsreaktion zum Ausdruck kommen und den kolloidalen Gleichgewichtszustand des Fleckfieberserums prinzipiell von dem anderer Sera unterscheiden. Ich glaube daher heute auf Grund des kritisch verwerteten Tatsachenmaterials, durch die Einschwemmung des aus dem Darm stammenden Proteusbazillus allein die Erscheinung der Weil-Felixschen Agglutinationsreaktion nicht

mehr ausreichend begründen zu können und nehme daher als Hilfhypothese die Paragglutination zu ihrer Erklärung mit in Anspruch.

c) Theorie der Paragglutination.

Die Vertreter der Paragglutinationstheorie (Otto und Dietrich, Oettinger, Papamarku u. a.), denen sich Epstein mit seiner Ansicht zur Erklärung der Weil-Felix-Reaktion sehr nähert, greifen auf die Erscheinung der paragglutinablen Kolistämme bei Ruhrkranken zurück, die zuerst von Kuhn und Woithe beschrieben wurde. In der Folge wurden eine ganze Reihe von Stämmen gezüchtet, meist aus der Koligruppe, die mehr oder weniger lange Zeit ihre Paragglutinabilität für die den „Leitbakterien“ homologen Sera behielten. Es sei auf die Arbeiten von Kuhn, Gildemeister und Woithe, Rimpau, Gaehdgens, Ditthorn und Neumark, Baerthlein, Messerschmidt, Gießczykewitz, Flatzek, Sachs-Müke, Ornstein verwiesen. Von besonderem Interesse ist es in diesem Zusammenhang ferner, daß es Kuhn und Ebeling, sowie Keysser nach Lentz gelungen ist, Kolistämmen für Flexner-Ruhrserum eine hohe Paragglutinabilität *in vitro* durch Züchtung auf Nährböden, in denen vorher Flexner-Bazillen gewachsen waren, anzuzüchten.

Gegen die Deutung der Weil-Felix-Reaktion als Paragglutination im Sinne von Kuhn und Woithe, bzw. als Para-Gruber-Widal im Sinne von Baerthlein schien vor allem die Tatsache zu sprechen, daß die X-Stämme auch bei sehr häufigen Überimpfungen ihre Agglutinabilität nicht verlieren, daß sie damit also in einem gewissen Gegensatz zu den paragglutinablen Kolistämmen stehen. Die Angaben von Otto, Dietrich, Mühlens und Stojanoff, Csépai u. a., wonach auch die X-Stämme wie die paragglutinablen Kolistämme allmählich ihre Agglutinabilität verlieren, sind inzwischen auf Nährbodenschädlichkeiten (Weil und Felix, Sachs) oder andere agglutinationshemmende Einflüsse (Wolff, Schiff, Weltmann und Seufferheld) zurückgeführt worden (siehe später). Wenn man an der Beutung der Weil-Felix-Reaktion als Paragglutination festhält, so muß man mit Oettinger die Umwandlung der gewöhnlichen Proteusbazillen in einen neuen fleckfieberspezifischen „Biotypus“ annehmen, der nun seine durch das Leben im fleckfieberkranken Organismus erworbenen Eigenschaften dauernd behält; in serologischer Hinsicht die Eigenschaft, vom Fleckfieberserum ausgeflockt zu werden, in chemischer Hinsicht die Eigenschaft, im Gegensatz zu den meisten gewöhnlichen Proteusbazillen Indol zu bilden und einige Zuckernährböden (Sacharose und Maltose) unter Säurebildung zu spalten.

Der Versuch, gewöhnliche Proteusbazillen durch Fortzüchten im Fleckfieberkrankenblut agglutinabel zu machen, ihnen spezifische „Pararezeptoren“ (Otto) anzuzüchten und damit *in vitro* den Beweis für das Vorliegen einer Paragglutination zu erbringen, ist mehrfach unternommen worden. Die Ergebnisse der einzelnen Autoren widersprechen sich teilweise sehr erheblich. Während es Braun und Salomon, sowie Jötten nicht gelungen ist, auf diese Weise eine Umwandlung oder wenigstens eine Andeutung davon zu erzielen, konnten Oettinger, ferner Papamarku über etwas bessere Resultate berichten. Braun und Salomon prüften den X19-Bazillus auch daraufhin, ob er eine besondere Adaptionsfähigkeit zeigt und dazu neigt, von anderen

Erregern Agglutinogene anzunehmen. Auf ihre Veranlassung hat Merten in 20 Passagen den X19-Bazillus in Bouillon und Agar mit lebenden und toten Shiga-Kruse-Bazillen gezüchtet, aber keine Paragglutinabilität nachweisen können. Der X19-Bazillus war mit dem Ausgangsstamm identisch geblieben und wurde nicht vom hochwertigen Shiga-Kruse-Immenserum agglutiniert. Die vorher nicht agglutinablen Proteusstämmen Oettingers zeigten nach mehrwöchigen Überimpfungen eine Agglutinabilität mit Fleckfieberkrankenserum bis zur Verdünnung von 1 : 200, die von Papamarku bis zur Verdünnung von 1 : 40, in einem Falle bis 1 : 400 (\pm). Diese Ergebnisse sind noch nicht sehr überzeugend. Neuerdings wurden sie aber durch Versuche von Otto ergänzt, die auf seine Veranlassung Grütz in Wilna ausgeführt hat. Hier ist es nach den Angaben Ottos gelungen, gewöhnlichen Proteusstämmen durch Fortzüchten in frisch entnommenem, defibriertem Fleckfieberblut bei Temperaturen von 39—41 Grad, entsprechend den natürlichen Bedingungen im Blute des Fleckfieberkranken, auch in vitro agglutinable Eigenschaften für die Agglutinine des Krankenserums anzuzüchten. Dabei wurden bei einem anfangs nicht agglutinablen Stamm Titerwerte bis zu 1 : 2560 mit einem Serum erzielt, das den Laboratoriumsstamm X19 bis zu 1 : 6400 agglutinierte, d. h. Werte, die annähernd der Hälfte des vom Bazillus X19 erreichten entsprachen. Andere Stämme zeigten mit Krankensera, deren Titer gegen X19 bei 1 : 1600 lag, Agglutinationswerte bis zu 1 : 320, also auch hier eine künstlich angezüchtete, starke Agglutinabilität. Verloren diese Stämme auch nach einigen Wochen oder Monaten ihre paragglutinierende Eigenschaft, so würden diese Versuchsergebnisse von Otto und Grütz doch beweisen, daß es möglich ist, schon in vitro gewöhnlichen Proteuskeimen spezifische Pararezeptoren für Fleckfieberkrankenserum anzuzüchten und damit die Annahme einer Paragglutination bei der Weil-Felix-Reaktion auf eine experimentelle Grundlage stellen.

Im ganzen gelang ihnen von 20 Stämmen bei 8 die Erzielung einer ausgesprochenen Agglutinabilität, bei einem Stamm bis zum Titerwert 1 : 2560, bei 2 Stämmen bis zum Titer 1 : 320 und bei 5 weiteren Stämmen bis zu geringeren Werten zwischen 1 : 40 und 1 : 60. Allerdings ging mit der spezifischen Steigerung meist auch eine erhöhte Beeinflußbarkeit der Stämme durch Normalsera einher. So betrug bei dem Stamm, der bis zum Titer 1 : 2560 vom Fleckfieberserum agglutiniert wurde, der Titer für normale Sera 1 : 80.

Angeblich ist es auch Csernel gelungen, gewöhnliche Proteusarten unter dem Einfluß säureerregender Mikroben in einen fleckfieberagglutinablen Biotypus, den er als „Protex“ bezeichnet, umzuzüchten. Diese Untersuchungen Csernels sind aber, wie seine früheren über einen Fleckfiebererreger, methodologisch unzureichend. Nach ihm kann die Weil-Felix-Reaktion weder in die Gruppe der Immunagglutinationen, noch der Mit- oder Paragglutinationen eingereiht werden, sondern läßt sich am besten als eine „autokatalytische“ Agglutination auffassen. Damit ließe sich die strenge Spezifität wie auch die polyagglutinatorische Wirkung des Fleckfieberserums gut erklären. Die Umzüchtung ist Csernel angeblich auch mit anderen Bakterienarten planmäßig gelungen.

d) Chemisch-physikalische Zustandsänderung des Blutes beim Fleckfieber.

Epstein nimmt für das Zustandekommen der Weil-Felix-Reaktion, ebenso wie für das Auftreten anderer Serumreaktionen beim Fleckfieber, der Weltmannschen Trübungsreaktion, der Agglutination mit anderen, gelegentlich bei Fleckfieber gezüchteten Bakterienarten, der oft auffallend hohen Widal-Reaktion, die durch die Schutzimpfung allein nicht erklärt wird, der Wassermann-Reaktion und Komplementbindung mit Bakterienaufschwemmungen eine primär bedingte chemisch-physikalische Zustandsänderung des Fleckfieberserums an, welche zu einer gesteigerten Ausflockbarkeit desselben führt. Eine ähnliche Ansicht vertreten Elias, Mautner und auch Weltmann, desgleichen Violle, nach dessen Ansicht ein Bakterienstamm um so agglutinabler gegenüber Fleckfieberserum ist, je stärker seine proteolytischen Eigenschaften sind. Mit dieser Theorie des französischen Autors wird aber nicht erklärt, warum gerade der Proteusstamm X19 agglutiniert wird, nicht auch andere proteolytisch wirkende Proteusrassen. Das Wesen der Trübungsreaktion nach Weltmann besteht darin, daß einzelne Sera, wenn sie mit der 10fachen Menge destillierten Wassers versetzt werden (0,1 Serum : 1,0 Aq. dest.), eine intensive Trübung geben. Es handelt sich um eine physikalisch-chemische Änderung des Serums, wie sie ähnlich Klausner bei Luesserum gefunden und sichtbar gemacht hat, wenn er 0,2 Serum mit 0,6 Aq. dest. mischte; es sei in diesem Zusammenhang auch an die Reaktionen von Sachs-Georgi und Meinicke erinnert. Die Trübungsreaktion hat zeitlich einen ziemlich kleinen Aktionsradius. Sie tritt gegen Ende der zweiten Krankheitswoche auf und verschwindet gewöhnlich zwei Wochen nach der Entfieberung. Sie ist nach Weltmann ein konstantes Serumsymptom im Verlauf des Typhus exanthematicus und als solches eine wesentliche Stütze bei der oft ebenso schwierigen wie schwerwiegenden Diagnose klinisch wenig ausgeprägter Fälle. Nach Epstein und Morawetz kann die Weltmannsche Trübungsreaktion, ungeachtet ihrer hohen theoretischen Bedeutung, zur Entscheidung der Diagnose nicht herangezogen werden, da sie einerseits in der Frühperiode versagt, andererseits in 6% der untersuchten Seren von Nichtfleckfieberkranken positiv ausfiel, während 16% von Fleckfieberseren dauernd eine negative Trübungsreaktion zeigten. Dagegen kann sie neben der Weil-Felix-Reaktion während der späteren Beobachtungszeit als leicht anstellbare Kontrollprobe zu derselben in Betracht kommen.

Die Eigentümlichkeit der gesteigerten Ausflockbarkeit des Fleckfieberserums, die nach Epstein mit einer auffälligen Verschiebung im Mengenverhältnisse der Globuline und Albumine zugunsten der außerordentlich labilen Globuline einhergeht, hat zahlreiche Autoren (Horiuschi, Wilson, M. Rabinowitsch, Predjetschensky, Klodnitzky, Fürth, Plotz, Oltzky und Baehr, Csernel u. a.) dazu geführt, eine Anzahl sehr verschiedener Keime, die aus dem Blute von Fleckfieberkranken gelegentlich gezüchtet wurden, für die Erreger zu halten, weil sie mit dem Serum Fleckfieberkranker positive Agglutinationen in mehr oder minder hohem Grade gaben. Hingegen haben Untersuchungen von Oettinger, Papamarku, Dienes, Kreuzer u. a. gezeigt, daß durch den Aufenthalt im fleckfieberkranken Organismus Keime, die als Erreger bestimmt nicht in Frage kommen (Kolibazillen, Pyocyaneus)

paragglutinable Eigenschaften annehmen. Die physikalisch-chemische Beschaffenheit des Blutserums einerseits, die Entstehung solcher paragglutinablen Bakterienstämme andererseits charakterisieren das Verhalten des Fleckfieberkrankenserums gegenüber, das von Weltmann als „polyagglutinatorisch“ bezeichnet und von den meisten Nachuntersuchern trotz der ablehnenden Ansicht von Felix ebenso befunden wurde.

Die Weil-Felixsche Agglutinations- und die Weltmannsche Trübungsreaktion sind danach gewissermaßen nur verschiedene Indikatoren für die gleiche Zustandsänderung. Man wird in diesem Zusammenhang an die Wassermann-Reaktion denken müssen, die ursprünglich auch als eine spezifische Immunitätsreaktion gedeutet wurde, und an die Beziehungen zu den Flockungsreaktionen nach Sachs-Georgi und Meinicke, die ebenfalls nur verschiedene Indikatoren zur Kenntlichmachung des gleichen Phänomens, der chemisch-physikalischen Umänderung des Syphilitikerserums, darstellen, ohne eine direkte Beziehung zum Syphilisantigen zu haben. Die chemisch-physikalische Zustandsänderung des Blutserums durch die Syphilisinfektion ist unbestritten; ihre Erkennung ist mit völlig unspezifischen Agentien möglich. Ähnlich müssen wir uns nach Epstein die Verhältnisse beim Fleckfieber vorstellen.

Zur Erklärung, warum nun gerade die beim Fleckfieber gefundenen X19-Bazillen den allein zuverlässigen Indikator der serologischen Fleckfieberdiagnostik darstellen, muß man auf die Paragglutinationshypothese zurückgreifen, die durch die Versuchsergebnisse von Otto und Grütz eine neue Stütze erhalten hat. Auch Epstein geht, wie Schürer und Wolff, von der Vorstellung aus, daß Proteusstämmen in jenen Fällen von Fleckfieber, in denen sie im Darm vorhanden sind, in die Blutbahn eindringen, nun aber nicht, wie ursprünglich Schürer und Wolff meinten, spezifisch gegen X19 gerichtete Agglutinine erzeugen, sondern in den mit den Fleckfiebererregern beladenen Organen eine tiefer greifende Änderung ihrer inneren Struktur erfahren in der Weise, daß sie für das Fleckfieberserum agglutinabel werden. Durch die Annahme einer Änderung der inneren Struktur der Bakteriensubstanz wird auch die unbegrenzte Dauer der Agglutinabilität der X-Stämme erklärt. Primär ist nach dieser Ansicht die durch das Fleckfiebervirus ausgelöste chemisch-physikalische Zustandsänderung, sekundär erworben ist die Agglutinabilität bestimmter Proteusstämmen durch ihre Symbiose mit dem Fleckfiebervirus im Körper des Kranken.

Es sei in diesem Zusammenhang auf neuere Untersuchungen von Bordet und Ciuca über die Vererbung erworbener Eigenschaften bei Kolibazillen verwiesen. Sie konnten Kolistämmen, die mit dem leukozytenreichen Peritonealexsudat von mit den gleichen Keimen intraperitoneal vorbehandelten Meer-schweinchen zusammengebracht wurden, die Fähigkeit anzüchten, auf frische Kulturen auflösend zu wirken. Dieses autolytische Vermögen, das von Kultur zu Kultur übertragbar ist, behielten sie unbegrenzt. Bordet und Ciuca erklären es nicht, wie d'Herelle durch ein invisibles bakteriophages Virus innerhalb der Bakterien, sondern als eine erworbene und vererbare Eigenschaft der Ausgangskulturen. Es wäre durchaus denkbar, daß auch die Fähigkeit der X19-Bazillen, durch Fleckfieberserum agglutiniert zu werden, eine im Körper des Fleckfieberkranken erworbene und nun dauernd vererbare Eigenschaft der Proteusbazillen geworden ist.

Das Eindringen gewöhnlicher Proteusbazillen in die Blutbahn des Fleckfieberkranken, analog dem Eindringen des *Bazillus suipestifer* bei der Schweinepest, ist durch bakteriologische Blut- und Leichenuntersuchungen erwiesen (Schürer und Wolff, Gergely, Felix) und muß durch eine besondere Beziehung des Fleckfiebersvirus zum Proteusbazillus bedingt sein. Die Umwandlung gewöhnlicher Proteusbazillen in solche, die für Fleckfieberserum agglutinelabel werden, ist durch die experimentellen Ergebnisse von Otto und Grütz wahrscheinlich gemacht. Infolgedessen wäre damit das Phänomen, daß in annähernd 100% der Fälle Fleckfieberserum einen unspezifischen, als Erreger nicht in Frage kommenden Keim agglutiniert, ebenso wie die Tatsache, daß dieser Keim zum erstenmal und danach auch fast ausschließlich aus dem fleckfieberkranken Körper bzw. seiner Umgebung gezüchtet wurde, erklärt. Eine spezifische Immunitätsreaktion zwischen Antigen und Antikörper wäre danach die Weil-Felix-Reaktion ebensowenig wie die Wassermannsche.

e) Vermehrung der Normalagglutinine.

Eine weitere Ansicht vertreten Braun und Salomon mit der Theorie, daß es sich bei der Weil-Felix-Reaktion um eine unter dem Einfluß der Fleckfieberinfektion erfolgte starke Vermehrung normaler, gegen die X-Stämme zufällig gerichteter Agglutinine handelt. Schon Weil und Felix haben festgestellt, daß in 10–12% aller Sera Normalagglutinine in den starken Serumkonzentrationen gegen die X-Stämme vorhanden sind. Da der Fleckfieberprozeß die Typhus-Schutzgeimpften zu einer starken Vermehrung von Typhus-Immunagglutininen führt, so ist es nach Braun und Salomon naheliegend, dasselbe auch für die Normalagglutinine anzunehmen. Zur Erklärung der Voraussetzung, daß sich zufällig normale Agglutinine gegen besondere Proteustämme im Serum des Menschen finden, greifen sie auf das Beispiel zurück, daß auch im normalen Rinderserum reichlich Agglutinine gegen Cholera vibriolen vorhanden sind. Allerdings mußte Schaeffer unter Braun feststellen, daß andere Bakterien (3 Kolitis- und 1 Kolistamm), gegen die im Normalserum regelmäßig Agglutinine festgestellt wurden, vom Fleckfieberkrankenserum nicht immer besonders hoch ausgeflockt wurden. Von 6 Fleckfieberkrankensera verhielten sich 4 diesen Stämmen gegenüber wie Normalsera, eins agglutinierte sie mäßig, eins, das auch den X2-Bazillus stark agglutinierte, flockte sie stark aus (einen Kolitis-Stamm in der Verdünnung 1 : 1280). Die Tatsache aber, warum beim Fleckfieber von den Normalagglutininen gerade die gegen X19 so besonders vermehrt sind, bleibt dadurch unerklärt. Für die Hypothese von Braun und Salomon spricht die Tatsache, daß die Normalagglutinine ebenso thermolabil sind wie die Fleckfieberagglutinine, während die meisten Immunagglutinine des Menschen ebenso wie die X19-Agglutinine des Kaninchens viel widerstandsfähiger gegen Hitzeeinwirkungen sind. Die auffallende Tatsache, daß die X-Stämme fast nur bei Fleckfieberkranken oder in deren Umgebung gezüchtet wurden, bleibt aber nach dieser Theorie unerklärt und wird von Braun und Salomon als ein reiner Zufallsbefund gedeutet.

f) Heterogenetische Antikörperbildung.

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit ist noch von Kolle und Schloßberger in Erwägung gezogen worden. Nach diesen Autoren ist einmal die

Annahme möglich, daß der zur Proteusgruppe gehörende Bazillus X19 ein Mischinfektionserreger ist und zweitens die Hypothese, daß die Agglutination des Bazillus X19 mittels Fleckfieberserum Ausdruck einer Gruppenagglutination ist. Als dritte Erklärungsmöglichkeit lassen sie die Annahme offen, „daß die spezifischen Agglutinine und komplementbindenden Stoffe von den Körperzellen unter dem Einfluß der Infektion mit dem noch unbekanntem Fleckfiebererreger abgestoßene Rezeptoren mit zufälliger spezifischer Einpassung auf die haptophoren Gruppen des X19 sind. Für das Zutreffende einer solchen Annahme spricht vor allem das Fehlen von Komplementbindung und Präzipitation von Fleckfieberserum mit Fleckfieberorganextrakten, in denen der Erreger vorhanden sein muß“. Kolle und Schloßberger würden danach annehmen, daß „die noch unbekanntem Fleckfiebererreger keine Antikörper bilden, die auf sie selbst eingepaßt sind, sondern nur solche, die zufällig, aber spezifisch mit dem Bazillus X19 reagieren“. Dieser Hypothese einer heterogenetischen Antigenfunktion schließen sich auch Hamburger und Bauch an, unter Hinweis auf die Untersuchungen von Forssmann über die Bildung von heterologen Schafhämolysinen beim Kaninchen durch Injektion von Meer-schweinchenorganemulsionen. Der kausale Zusammenhang zwischen dem Auftreten der X19-Agglutinine bei Fleckfieberkranken und der Züchtung der X19-Bazillen aus demselben Material wird auch damit nicht geklärt. Es stellt jedenfalls eine auffällige Häufung von Zufällen dar, wenn man einmal die heterogenetischen Antikörper und zweitens die Bazillen, auf deren haptophore Gruppen jene zufällig eingepaßt sind, im Fleckfieberorganismus nachgewiesen hat.

Gegen die Annahme, daß die noch unbekanntem Fleckfiebererreger keine auf sie passenden Antikörper bilden, sprechen vielleicht Versuche von Otto und Dietrich, die ergaben, daß im Serum von Fleckfieberkranken und Rekonvaleszenten Agglutinine, wenn auch nicht in starker Konzentration und in ausreichender Spezifität, gegen die Rickettsien der Kleiderlaus vorhanden sind, die nach den Untersuchungen von Rocha-Lima mit größter Wahrscheinlichkeit als die Erreger des Fleckfiebers anzusehen sind. Es zeigte sich dabei allerdings, daß auch die Sera anderer Menschen, besonders solche von Rekonvaleszenten nach Wolhynischem Fieber, die Rickettsienaufschwemmungen agglutinieren.

Überblicken wir die Versuche, die zur Deutung des Weil-Felixschen Agglutinationsphänomens unternommen sind, so müssen wir zwei Tatsachen in den Vordergrund stellen. Einmal sind in annähernd 100% der Fälle von Fleckfieber spezifische Antikörper gegen den Bazillus X19 nachgewiesen worden, außer agglutinierenden, auch präzipitierende, komplementbindende, bakterizide (Kolle und Schloßberger, Schürer und Stern, J. Reichenstein, Friedberger, Papamarku, Hamburger und Bauch, Wagner, Grysez und Auguste).

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen konnten Steiner sowie Fairley im Blute Fleckfieberkranker nie für Proteus X19 spezifische Antikörper mittels der Komplementbindung feststellen. Worauf diese auseinandergelassenen Resultate zurückzuführen sind, läßt sich einstweilen nicht entscheiden.

Die zweite Tatsache bezieht sich auf die positiven Proteusbefunde im Blute. Bei den bakteriologischen Züchtungsversuchen wurden neben X-Stämmen (Weil und Felix, Dienes, Gergely, Zeiß, Wolff, Epstein, Schürer und Wolff, Sternberg, Loewenhardt, Collignon und Monziols, Ficaï) auch gewöhnliche Proteusbazillen öfter gefunden (Gergely, Felix, Schürer und Wolff). Eine Beziehung der Proteusbazillen zum Fleckfieber ist danach nicht zu leugnen. Da der Bazillus X19 als Erreger auf Grund der Tierexperimente, auch als ständiger Mischinfektionserreger auf Grund der zahlreichen Blutzüchtungsversuche nicht in Frage kommt, scheint die Annahme von Epstein die größte und mit den bakteriologischen Ergebnissen von Schürer und Wolff am besten übereinstimmende Wahrscheinlichkeit zu haben, wonach der aus dem Darm stammende *Proteus vulgaris* durch die Symbiose mit dem Fleckfieberserum eine Änderung seiner inneren Struktur erleidet, zu einem neuen, für Fleckfieberserum agglutinablen Biotypus (Oettinger) wird und deshalb, also infolge eines primär vorhandenen Agglutinationsvermögens des Fleckfieberserums, in 100% der Fälle ausgeflockt wird. Dabei erscheint es ohne Belang und nur eine verschiedene Nomenklatur, ob dieses Agglutinationsvermögen auf Agglutininen beruht, die, vom Fleckfieberserum erzeugt, auch den paraggglutinabel gewordenen X19-Bazillus ausflocken, oder auf einer chemisch-physikalischen Zustandsänderung im Sinne einer gesteigerten Ausflockbarkeit des Serums.

III. Verlauf der Weil-Felix-Reaktion während der Krankheit.

Über den positiven Ausfall der Agglutination des Proteusbazillus X19 durch Fleckfieberserum im Verlauf der Krankheit herrscht Übereinstimmung bei allen Untersuchern. Alle, die Gelegenheit hatten, im Zusammenhang mit der Klinik die praktische Bedeutung der Reaktion an einem großen Material nachzuprüfen, haben die Angaben von Weil und Felix bestätigt. Tatsächlich übertrifft die Reaktion an Sicherheit, wie ich während zweijähriger Tätigkeit in Rumänien an vielen hundert Fällen feststellen und später auf der Infektionsabteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses (Professor U. Friedemann) in Berlin bestätigen konnte, alle anderen serologischen Methoden, die für die Diagnostik der Infektionskrankheiten in den letzten Jahren von Bedeutung geworden sind. Die Zahl der bestätigenden Urteile ist infolge der Häufung von Fleckfieberfällen während des Krieges schnell groß geworden; es seien dafür angeführt die Arbeiten von Arnstein, Berger, Cancik, Croner, Dietrich, Epstein und Morawetz, Fuchs, Gergely, von Gutfeld, Jakobitz, Kaczynski, Kolle und Schloßberger, Mühlens und Stojanoff, Oettinger, Otto, Perls, Popper, Reichenstein und Silbiger, Salpeter und Schmitz, Schürer und Stern, Schwartzkopf, Soucek, Starckenstein, St. Sterling und K. Sterling, Siebert, Viteck, Wolff, Zlocisti. Den Bestätigungen durch deutsche Autoren sind nach Friedensschluß auch solche durch ausländische Autoren gefolgt, die sich naturgemäß mit der auf dem galizischen Kriegsschauplatz gefundenen Reaktion erst verhältnismäßig spät beschäftigen konnten. Solche Bestätigungen, die nichts wesentlich Neues mehr brachten,

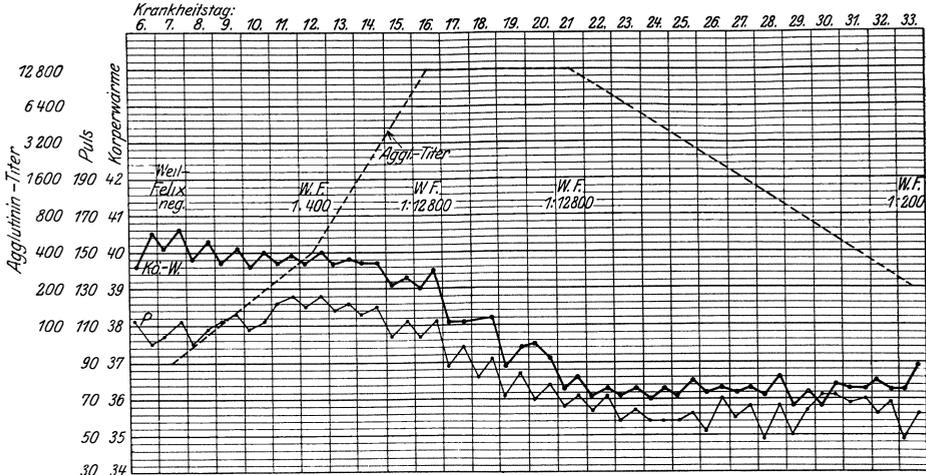
liegen vor durch Compton, Wilson, Grysez und Auguste, Ledingham, Collignon und Monziols, Labré und Hutinel, die sie bei zwei in Paris vorgekommenen Fleckfieberfällen schätzen lernten, Kyriazidis, Ficai, Sampietro, Raggiero. Während Stöcklow, Ghon und Roman, Besserer, Paneth und Schwartz anfangs zu einem einschränkenden Urteil wohl hauptsächlich deshalb kamen, weil sie mit den viel schlechter agglutinablen Stämmen X1 und X2 arbeiteten, wurde bei Benutzung des Stammes X19 nur von Popoff eine ablehnende Stellung zur praktischen Bedeutung der Weil-Felix-Reaktion eingenommen, die bald danach von Elkeles auf methodische Fehler der Untersuchungstechnik und -deutung zurückgeführt wurde.

Die im folgenden geschilderten Erfahrungen und Untersuchungen der verschiedenen Autoren beziehen sich, wenn nichts anderes bemerkt ist, sämtlich auf den Stamm X19, der heute ausschließlich zur serologischen Fleckfieberdiagnose benutzt wird.

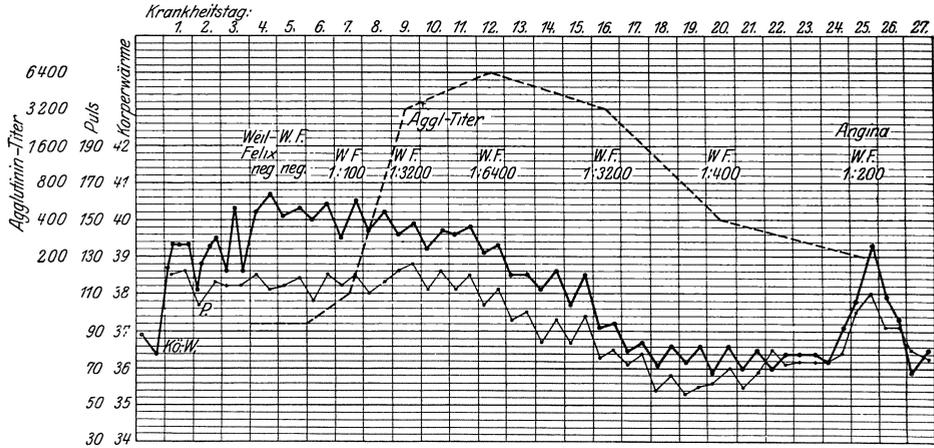
Häufig schon am fünften Krankheitstage, meist jedoch erst gegen Ende der ersten oder Anfang der zweiten Krankheitswoche, zuweilen auch schon früher, treten die X19-Agglutinine in einer für die Diagnose des Fleckfiebers erforderlichen Konzentration (1 : 100—1 : 200) im Blute des Kranken auf und erreichen gewöhnlich um die Zeit der Entfieberung ihren Höhepunkt. Titerwerte von 1 : 5000 bis 1 : 10000 und noch erheblich darüber bilden in dieser Zeit die Regel. Nebenstehend sind einige Fleckfieberkurven eigenen Materials wiedergegeben, aus denen das Ansteigen der Reaktion gut ersichtlich ist.

Weil und Felix sprechen einer kompletten Reaktion von 1 : 50 innerhalb 8 Stunden eine sicher spezifische Bedeutung für Fleckfieber zu. Dietrich sieht erst in einer Verdünnung des Serums von 1 : 100 die Agglutination für beweisend an, wenn sie innerhalb 2 Stunden bei 37 Grad deutlich erkennbar ist. Wir möchten mit Oettinger und S. und K. Sterling die für Fleckfieber beweisende Titergrenze noch mehr heraufsetzen und die Reaktion nur dann für positiv erklären, wenn die Agglutination nach 2 Stunden mindestens bis 1 : 200 reicht, wobei sie in den starken Serumkonzentrationen grobflockig, nach Oettinger „in großen Brocken und Fetzen“, ausfallen muß. Diese Art der Agglutination in den stärksten Konzentrationen ist für die Beurteilung der Weil-Felix-Reaktion von praktischer Bedeutung, da sie sich dadurch charakteristisch von vielen Agglutinationsreaktionen unterscheidet. Bei Beachtung dieser Mindestforderung lassen sich alle Fehlerquellen vermeiden, die durch das Auftreten unspezifischer Reaktionen entstehen, wie von mir an anderer Stelle unter Benutzung eines großen Materials dargelegt wurde (siehe auch später).

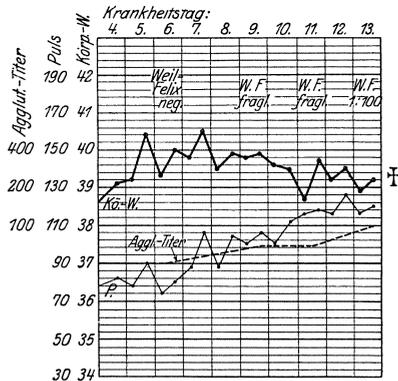
Infolge der höheren Ansprüche, die viele Autoren an den positiven, d. h. für Fleckfieber beweiskräftigen Ausfall der Reaktion stellen, konnten die Angaben von Weil und Felix nicht bestätigt werden, daß in etwa 75% der Fälle die Reaktion bis zum 4. Krankheitstage auftritt; wir müssen vielmehr Schürer und Stern im allgemeinen zustimmen, die den frühesten positiven Ausfall der Reaktion am 5. Krankheitstage sahen. Auch die Mehrzahl der übrigen Nachuntersucher stimmt darin überein, daß die Reaktion in der Regel nicht vor Ende der ersten Krankheitswoche auftritt. Ein gutes Bild von der mit der Krankheitsdauer zunehmenden Häufigkeit des positiven Ausfalls erhält man aus einer kritischen Zusammenstellung Oettingers. Danach war die Reaktion



Kurve 1.



Kurve 2.



Kurve 3.

- - Agglutinincurve, in geometrischer Progression dargestellt,
 ——— Temperatur- und ——— Pulscurve in arithmetischer ansteigend.

positiv: am 1. und 2. Tage der Krankheit in 0%, am 3. in 20%, am 4. in 40,5%, am 5. in 54%, am 6. in 66%, am 7. in 86%, am 8. in 95%, am 9. in 99% und vom 10. Krankheitstage ab in 100%.

Die verschiedenen Angaben der einzelnen Autoren über das jeweils früheste Auftreten der Reaktion erklären sich größtenteils wohl dadurch, daß als Beginn der Krankheit von den klinischen Beobachtern, zumal unter den wechselnden Verhältnissen des Krieges, häufig erst der stärkere Temperaturanstieg oder Schüttelfrost am 3. Krankheitstage angenommen wurde an Stelle des allmählichen Fieberanstieges am 1. Tag.

In allen übrigen Angaben können wir, wie die meisten Untersucher, die Erfahrungen von Weil und Felix vollkommen bestätigen, daß die Sera Fleckfieberkranker in annähernd 100% die Agglutination geben, von denen etwa 75% kurz vor oder nach der Entfieberung sehr hohe Titerwerte erreichen (1 : 5000, nicht selten 1 : 10000 bis 1 : 20000, sogar auch Werte von 1 : 50000), während in etwa 25% der Fälle schwerster und leichtester Form nur niedrige Titerwerte (1 : 200 bis 1 : 500) erreicht werden. In diesen Fällen tritt die Reaktion auch erst verhältnismäßig spät auf, nach Weil und Felix gegen den 6.—7. Krankheitstag. Gergely fügt noch einen dritten Typus im Verlauf der Weil-Felix-Reaktion hinzu, der indessen von anderer Seite nicht bestätigt wurde. Typus I: Starke Konzentration der Antikörper. Die Seren erreichen schon in den ersten Krankheitstagen (vor oder kurz nach dem Erscheinen des Exanthems) eine bedeutende Titerhöhe (1 : 500 bis 1 : 1000) und erreichen einen Maximaltiter von 1 : 5000 bis 1 : 10000 und mehr. Die Titerkurve sinkt nach der Entfieberung ab. Typus II: Die Reaktion ist erst am Ende der ersten Krankheitswoche, oft erst noch später, vorhanden, nur selten höher als in Verdünnung 1 : 50. Höchstititer 1 : 200 bis 1 : 400, Absinken der Kurve wie bei Typus I. Verhältnis der Typen I : II wie 6 : 4. In seltenen Fällen tritt hierzu ein Typus III, bei dem ein Höchstititer von 1 : 200 bis 1 : 2000 erst am 6.—9. Tage nach der Entfieberung erreicht wird, oft noch später.

Zlocisti glaubt aus dem Verlauf der Agglutinincurve prognostische Schlüsse ziehen zu können. Mühlens und Stojanoff sahen bei klinisch schweren Fällen mit starkem Exanthem meist später auftretende und schwächere Reaktionen als bei klinisch leichten Fällen, Weil und Felix sahen hingegen bei schwersten und leichtesten Formen spät auftretende Reaktionen mit niedrigem Höchstititer. Von den meisten Autoren wird dem Titer der Reaktion keine prognostische Bedeutung zugeschrieben.

Daß die Agglutination bei mehrfach wiederholten Untersuchungen vollkommen fehlt, gehört zu den extremen Seltenheiten (s. hinten unter „Fehlerquellen“).

In ihrem Merkblatt „zur serologischen Fleckfieberdiagnose“ (Münch. med. Wochenschr. 1918/1) schildern Weil und Felix den Verlauf der Reaktion folgendermaßen: „Nach der Entfieberung sinkt der Titer der Fleckfieberagglutination zunächst rasch vom Höchstwert herab, nimmt aber dann nur allmählich ab und erst nach mehreren Monaten verschwindet die Reaktion gänzlich. Reaktionen bei 1 : 25 bis 1 : 100 wurden in der Regel 3—4 Monate nach überstandem Fleckfieber festgestellt, in manchen Fällen aber auch nach einem Jahre noch nachgewiesen, worauf bei der Diagnosestellung Rücksicht zu nehmen

ist.“ Schürer und Stern sahen noch 11 und 20 Monate nach überstandem Fleckfieber eine deutliche Agglutination in Verdünnung 1 : 50, Kollé und Schloßberger fanden bei vier Personen, die Fleckfieber 4 bis 9 Monate vor der Untersuchung durchgemacht hatten, zweimal noch ein positives Resultat. Ich fand noch 18 Monate nach der Erkrankung eine feinkörnige, deutliche Agglutination in der Verdünnung 1 : 100, in einem anderen Fall sogar noch nach 30 Monaten; bei mehreren anderen Fleckfiebergenesenen war die Agglutination nach 5 Monaten hingegen nur noch in einer Verdünnung von 1 : 50 sichtbar. Oettinger fand Werte bis 1 : 100 noch nach 11 und 13 Wochen, Reichenstein und Silbiger fanden eine positive Reaktion noch nach 4—5 Monaten und nach einem Jahr, wenn der Titerwert während der Erkrankung ein hoher gewesen war. Auch Epstein und Morawetz berichten von dem Überdauern der Weil-Felixschen Agglutinationsprobe lange über den Zeitpunkt der Heilung hinaus und sehen hierin für die Feststellung eines überstandenen Fleckfiebers, wie ebenfalls Martini und andere, ein Moment von größter Bedeutung.

Haben diese niedrigen Titerwerte auch keine Beweiskraft für das Vorliegen eines frischen Fleckfiebers, so müssen solche Beobachtungen doch bei der Beurteilung der vorliegenden Erkrankung berücksichtigt werden und mahnen in fleckfieberversuchten Gegenden zu der gleichen Vorsicht in der Diagnosestellung, wie sie der positive Ausfall der Gruber-Widalschen Reaktion bei Schutzgeimpften oder in Gegenden, in denen Typhus endemisch ist, erforderlich macht. Steigt bei mehrfach wiederholten Untersuchungen der Agglutinititer gegen X19 nicht im Sinne einer Immunitätskurve an, so wird es sich um eine Neuerkrankung an Fleckfieber kaum handeln; der X19-Titer pflegt im Verlauf des Fleckfiebers schnell zu steigen und meist sehr erhebliche Werte zu erreichen, während wir bei Fleckfiebergenesenen, bei denen die Erkrankung mindestens 3 Monate zurücklag, nie eine stärker positive Reaktion als 1 : 100 sahen. Einen Gegensatz, wie ihn Paneth und Schwartz konstruieren, zwischen dem Verlauf der X19-Agglutination beim Fleckfieber und der „echten Immunitätskurve“ in der Agglutination des Bazillus von Plotz, Oltzky und Baehr bei derselben Krankheit oder der Widalschen Reaktion beim Abdominaltyphus vermögen wir nicht zu erkennen. Reichenstein und Silbiger, ferner Oettinger und Zlocisti sind der Ansicht von Paneth und Schwartz bereits entgegengetreten.

Über die Ausscheidung der spezifischen Agglutinine mit dem Harn Fleckfieberkranker berichten Ballner und Finger in solchen Fällen, in denen die Krankheit durch eine Nephritis kompliziert war; die eiweißfreien Harn der anderen Fleckfieberkranken gaben keine Agglutination mit dem Bazillus X19.

Über die Ausscheidung von Agglutininen im Liquor cerebrospinalis berichtet zuerst Fuchs und sah darin einen Hinweis auf eine Manifestierung der Infektion im Bereich des zentralen Nervensystems in jenen Fällen, wo die zentralen Störungen im Vordergrund des Krankheitsbildes stehen. Dieselben Beobachtungen machten danach Starckenstein und Zitterbart, sowie Weil und Souček und erblickten darin das Zeichen erhöhter Durchlässigkeit der Meningealgefäße beim Fleckfieber, die durch die von allen Nachuntersuchern bestätigten pathologisch-anatomischen Befunde Eugen Fraenkels über entzündliche Veränderungen in den feinsten Gefäßen der Haut und der inneren Organe schon wahrscheinlich gemacht war. Hingegen konnten bei Typhus

abdominalis und Paratyphus keine Agglutinine im Liquor cerebrospinalis nachgewiesen werden. Auch durch den positiven Ausfall der Hämolyse-reaktion nach Weil-Kafka im Liquor konnte die Erhöhung der Permeabilität der Meningen von Weil und Souček und, unabhängig davon, von Felix, von Starkenstein und Zitterbart bestätigt werden. Über den Nachweis des Fleckfieberantigens im Liquor cerebrospinalis bei einem fleckfieberkranken Soldaten mittels der Thermopräzipitinreaktion berichten Friedberger und Joachimoglu. Dagegen führten ihre Versuche, im Fleckfieberserum und Fleckfieberblut das Antigen mittels Thermopräzipitinreaktion nachzuweisen, zu keinem Ergebnis.

Fassen wir die Erfahrungen über den Verlauf der Weil-Felix-Reaktion beim Fleckfieber zusammen, so möchten wir sie dahin präzisieren, daß die Agglutination mit dem Bazillus X19 in annähernd 100% der Fälle positiv ausfällt, in ausreichender Breite (1 : 200) meist nicht vor dem 5. Krankheitstage, häufig jedoch erst gegen Ende der ersten Woche, zuweilen noch später, beweisende Werte erhält. Der um die Zeit der Entfieberung erreichte Höchsttiter sinkt schnell wieder herab; die X19-Agglutinine bleiben noch Wochen und Monate nach der Erkrankung bestehen, darin mit anderen Agglutinationsreaktionen übereinstimmend. Nach Oettinger „nimmt die Weil-Felix-Reaktion geradezu eine Sonderstellung unter den bakteriologischen und serologischen Untersuchungsverfahren ein; sie scheint vollkommen fehlerfrei zu arbeiten. Daher hat nicht nur ihr positiver, sondern auch ihr negativer Ausfall volle Beweiskraft.“ Die zahlreichen Nachuntersuchungen, die seit dem Erscheinen der Oettingerschen Arbeit gemacht sind, bestätigen seine Ansicht im allgemeinen; über einzelne Fehlerquellen wird hinten zusammenfassend berichtet werden.

IV. Der Bazillus X19 (Weil-Felix).

a) Die kulturellen Eigenschaften der X-Stämme.

Die von Weil und Felix anfangs aus dem Harn, später auch aus dem Blut Fleckfieberkranker gezüchteten X-Stämme (X1, X2, X19) gleichen in ihrem mikroskopischen Bilde, dem färberischen und kulturellen Verhalten, vollkommen dem *Proteus vulgaris*, wie er zuerst von Hauser beschrieben wurde. Sie verflüssigen Gelatine und zeigen in Gelatinegußplatten das charakteristische Vermögen der Ausschwärmung, indem von einer Einzelkolonie aus, scheinbar ohne Zusammenhang, die ganze Platte durchwuchert wird. Der feine Hauch, der auf Agarplatten von einer isolierten Kolonie zunächst ausgeht, besteht aus längeren Fäden, während das Material aus der Mitte der Kolonie aus feineren, kurzen und sehr beweglichen, geißeltragenden Stäbchen besteht. Nach ihrem Verhalten gegenüber Gelatine und Eiweiß gehören sie also den Fäulnisbazillen an; die mit den X-Stämmen überzogenen Platten zeigen den charakteristischen, fauligen *Proteus*geruch. Der Gramfärbung gegenüber verhalten sie sich negativ. Sie vergären stets Traubenzucker unter Gasbildung, lassen Milchzucker und Mannit in Barsieckowscher Nährlösung unverändert, röten zunächst die Lackmusmolke, um sie nach 48 Stunden deutlich alkalisch zu machen; Neutralrotagar wird von gewöhnlichen *Proteus*stämmen meist, von X-Stämmen nicht immer unter Fluoreszenzbildung gespalten. In der folgenden Tabelle ist im

Die wichtigsten kulturellen Merkmale der Proteusbazillen.

	Gelatine	Indol.	Gasbildung i. Traubenz- Bouillon	Lackmus- molke	Barsiekow Milchzucker	Barsiekow Mannit	Barsiekow Maltose	Barsiekow Sacharose
Proteus X19 .	verflüssigt	+	+	Bläuung	unveränd.	unveränd.	Rötung	Rötung
„ X2 .	„	+	+	„	„	„	„	„
„ vulg. .	„	wechselnd	+	„	„	„	wechselnd	wechselnd
Typhusbaz. .	keine Verfl.	—	—	Rötung	„	Rötung	Rötung	unveränd.
Paratyphus B .	„	—	+	Bläuung	„	„	„	„
„ A .	„	—	+	Rötung	„	„	„	„
Bact. coli com.	„	+	+	„	Rötung	„	„	Rötung

Vergleich mit einigen Bazillen aus der Typhus-Koligruppe das Verhalten der Proteusbazillen gegenüber verschiedenen Spezialnährböden zusammengestellt.

Aus der Tabelle ergibt sich eine gewisse Ähnlichkeit im kulturellen Verhalten der Proteus- und Paratyphusbazillen. Abgesehen von dem differenten Verhalten gegenüber Gelatine und Mannit in Barsieckowscher Nährlösung, die von Proteusbazillen nicht, von beiden Typen der Paratyphusbazillen jedoch unter Säurebildung zerlegt wird, verhalten sich die Proteusbazillen und Paratyphusbazillen gegenüber den meisten Zuckerarten ähnlich. Die Paratyphus-B-Bazillen verhalten sich auch gegen Lackmusmolke wie Proteusbazillen, während Paratyphus-A-Bazillen die Molke dauernd röten. Dieser Hinweis scheint mir deshalb von Wichtigkeit, weil gerade bei Paratyphuskranken nicht selten Agglutinine gegen den Bazillus X19 im Blute gefunden wurden (Tschipeff und Fürst, Popoff, Wolff, Rosenberg), d. h. die Weil-Felix-Reaktion, wenn auch nur bis zu einem niedrigen Titer, positiv ausfallen kann; bei Paratyphus-B-Kranken häufiger als bei solchen mit Paratyphus A. Das ähnliche Verhalten der Proteus- und Paratyphusbazillen gegenüber Zuckernährböden legt die Möglichkeit nahe, daß die kulturelle Verwandtschaft auch eine gewisse Antigenverwandtschaft in serologischer Beziehung in sich schließt und die Ursache dafür ist, daß die Paratyphusbazillen im Blute der Erkrankten neben den spezifischen Agglutininen auch Nebenagglutinine für den Proteus X19 zu bilden imstande sind.

Auf einzelne feinere Unterschiede im kulturellen Verhalten der X- und gewöhnlichen Proteusstämmen haben Braun und Salomon, Jötten, Schaeffer hingewiesen. Im Gegensatz zu den meisten der gewöhnlichen Proteusstämmen zersetzen die X-Stämme Maltose und Sacharose in Barsieckowscher Nährlösung und bilden schon nach 24 Stunden Indol. Auch Epstein bestätigt das größere Spaltungsvermögen der X-Stämme gegenüber Sacharose und Maltose, fand hingegen, daß achttägige Bouillonkulturen seiner sämtlichen Proteusstämmen eine positive Indolreaktion gaben; einen Unterschied zwischen den X-Stämmen und den übrigen Proteusstämmen konnte er nicht feststellen. Diese Angabe deckt sich nicht ganz mit den Ergebnissen von Braun und Salomon, Jötten, Schaeffer und meinen eigenen Erfahrungen; sie ist vielleicht durch eine besondere Auswahl der Stämme Epsteins zu erklären, da auch Jötten unter seinen gewöhnlichen Proteus-Stämmen drei fand, die nach 3 Tagen Indol

bildeten¹⁾. Danach scheinen diese Unterschiede im kulturellen Verhalten so geringfügig — sie sind jedenfalls nicht größer als die kulturbiologischen Unterschiede der einzelnen Ruhrstämme — daß man auf Grund dessen die X-Stämme als eigene Arten von den saprophytischen Proteusstämmen nicht abtrennen kann. Es handelt sich nicht um Differenzen qualitativer Art, sondern nur um quantitative Verschiedenheiten in dem Gärungsvermögen der einzelnen Proteusarten für Kohlehydrate. Bezüglich der genaueren Unterschiede im kulturellen Verhalten der einzelnen Proteusstämmen und ihrer Abspaltungsformen sei auf die Arbeiten von Jötten und Schaeffer verwiesen. Nach Schaeffer lassen sich die Proteusstämmen (einschließlich der X-Stämme) kulturell in 2 Gruppen einteilen. Erstens in Proteusstämmen, die Indol bilden, Maltose und Sacharose angreifen, und zweitens in solche, denen diese Eigenschaften fehlen. Das verschiedene Verhalten der Proteusstämmen auf Loeffler-Serum, Gelatine und Milch ist hingegen individuellen Schwankungen unterworfen, unbeständig und daher als Einteilungsprinzip gemäß dem alten Hauserschen Schema unbrauchbar. Auf einen interessanten Unterschied im Verhalten der X- und der gewöhnlichen Proteusstämmen hat Martin Jacoby hingewiesen. Er fand einen sehr geringen Katalase-Gehalt der X-Stämme; 64 gewöhnliche Proteusstämmen zersetzten im Durchschnitt 81,6% H_2O_2 , während 7 X-Stämme nur 31,5% davon zersetzten.

Sämtliche Proteusstämmen haben nach den neueren Untersuchungen von F. W. Bach das Vermögen, in flüssigen Kulturen in relativ kurzer Zeit die verschiedensten Blutarten aufzulösen. Prinzipielle Unterschiede im Hämatoxinbildungsvermögen zwischen X- und gewöhnlichen Proteusstämmen ließen sich aber nicht erbringen.

Aus alten Kulturen der X-Stämme wurden zuerst von Weil und Felix Kolonien isoliert, die das charakteristische progressive Wachstum der Proteusstämmen auf Platten vermissen ließen, allmählich etwas größer wurden, aber auch bei längerem Stehenlassen nicht hauchförmig wuchsen. Sie wurden als O-Formen im Gegensatz zu den hauchförmig wachsenden H-Formen der gewöhnlichen Kulturen bezeichnet. So leicht bei den meisten X-Stämmen Weil und Felix die Zerlegung in O- und H-Formen gelang, so schwierig und mühsam ist es, bei den unspezifischen Proteusstämmen durch viele Generationen persistierende O-Kulturen zu erlangen. Braun und seine Mitarbeiter haben daher eine Methode angegeben, mittels deren es leicht gelingt, sämtliche Proteusstämmen künstlich in O-Formen zu züchten. Sie benutzten zur Fortzüchtung einen Agar, der auf 100 cem 2—3 cem einer 5%igen Karbolsäure enthält. Auf diesem Nährboden zeigen die Proteusstämmen die Eigenschaften der

¹⁾ Unter 44 Proteusstämmen, die ich neuerdings in Berlin aus eingesandten Stuhl- und Urinproben züchtete, fanden sich ebenfalls 6, die schon nach 24 Stunden Indol gebildet und Maltose und Sacharose unter Säurebildung zerlegt hatten, sich demnach kulturell genau wie X-Stämme verhielten; es fanden sich außerdem aber auch Indolbildung ohne Maltose- und Sacharosevergärung und Rassen, die sich umgekehrt verhielten, kein Indol bildeten, hingegen Maltose und Sacharose zerlegten. Es kommen demnach alle Übergänge in der Gruppe der Proteuskeime vor. Serologisch verhielt sich keiner von ihnen wie Bazillus X19, hingegen zwei wie X2; sie wurden von Fleckfieberkrankenserum, das einen Titer gegen X19 von 1 : 6400 hatte, bis zur Verdünnung 1 : 400 ausgeflockt, bei Züchtung auf Karbolsäureagar sogar bis zur Verdünnung 1 : 800; diese beiden Stämme verhielten sich auch kulturell genau wie X-Stämme.

von Weil und Felix als O-Form bezeichneten Modifikation. In kultureller Hinsicht unterscheiden sie sich von ihren Ausgangsstämmen nicht, in agglutinatorischer Hinsicht verhalten sie sich genau wie die O-Stämme alter Kulturen. Allerdings sollen sie nach neueren Untersuchungen Börnstens nicht so spezifisch reagieren wie die erhitzten und gekochten Kulturen. Bei der Verwendung anderer Desinfektionsmittel (Alkohol, Essigsäure, Sublimat, Salzsäure, Natronlauge, Farbstoffe) konnten Braun und Schaeffer die Bildung künstlicher O-Formen nicht so sicher gestalten wie bei dem Zusatz von Karbolsäure. Die verschiedenen Desinfektionsmittel verhalten sich demnach auch hier nicht ganz gleich. Denselben Einfluß wie karbolsäurehaltige, nährstoffreiche Nährböden hatte die Züchtung auf nährstoffarmem Agar. Braun und Schaeffer nehmen daher an, daß in beiden Fällen die letzte Ursache der Wachstumsbehinderung dieselbe ist, nämlich die Unterernährung, einmal von vornherein gegeben, das andere Mal als Folge der Giftwirkung entstanden. Für die Theorie der antiseptischen, entwicklungshemmenden Wirkung der Desinfektionsmittel scheinen den Autoren diese Versuche von Bedeutung.

Die O-Formen der X-Stämme zeigen nach Jötten insofern noch einen bemerkenswerten Unterschied gegenüber den Ausgangsstämmen, als sie die Gelatine langsamer bzw. gar nicht verflüssigen, während die O-Formen der gewöhnlichen Proteuskulturen sich ebenso wie die Ausgangsstämme verhalten. In morphologischer Hinsicht unterscheiden sich die O-Formen charakteristisch von den H-Formen durch die Art der Begeißelung. Während die einzelnen peritrich gezeißelten Bazillen der H-Formen außerordentlich dicht stehende Geißeln zeigen, die den ganzen Bazillenleib „wie ein flottierendes Band“ umgeben (Jötten), ist die Begeißelung bei den O-Formen viel spärlicher, zuweilen überhaupt nicht nachweisbar. Dementsprechend zeigen auch die O-Formen gegenüber den stark beweglichen H-Formen eine viel trägere oder gar keine Eigenbewegung (Braun und Salomon, Jötten).

Die O-Formen werden von mir als die Dauerformen der gewöhnlichen Proteusbazillen aufgefaßt: sie sind resistenter als die gewöhnlichen, schleierhaft über die ganze Platte sich ausdehnenden H-Formen und werden darum in alten, in ihrer Wachstumsenergie schon geschädigten Kulturen ebenso gebildet wie unter dem Einfluß chemischer Schädlichkeiten wie Karbolsäure (Braun und Salomon), Kristallviolett (Jötten), Zuckerüberschuß (Weltmann und Seufferheld). Auch die Beobachtung von Sachs, daß die O-Rezeptoren thermostabil sind gegenüber den thermolabilen Rezeptoren der H-Formen, würde für die Ansicht sprechen, daß die O-Formen die biologischen, chemischen, physikalischen Einflüsse gegenüber resistenteren Dauerformen der Proteusbazillen darstellen.

Felix und Mitzenmacher sind der Ansicht, daß die O-Formen, die durch Wachstum auf Karbolsäuragar entstehen, ebensowenig mit natürlichen O-Kulturen identifiziert werden können wie erhitzte Suspensionen, da die aus alten Kulturen gezüchteten O-Formen auf festen Nährböden wie auf flüssigen sehr selten einen Rückschlag in die H-Formen zeigen, während Braun und Schaeffer einen prinzipiellen Unterschied nicht, sondern nur einen graduellen anerkennen. Tatsächlich verlieren die Karbolsäurestämme, wenn sie wieder auf gewöhnlichem Agar fortgezüchtet werden, mehr oder weniger schnell die Eigenschaften der O-Form und kehren wieder zum

flächenhaft wachsenden Ausgangsstamm zurück. Braun faßt deshalb die Veränderung der Proteusstämmen auf Karbolsäureagar als eine Degenerationserscheinung auf, nicht als Mutation oder Anpassung. In einer neueren Untersuchung gelang es Braun und Schaeffer, aus einem schwärmenden Proteusbazillus durch die Dauerzüchtung auf Karbol- und Hungeragar eine solche Form zu gewinnen, die längere Zeit nicht schwärmend wuchs, wenn auch nicht so lange Zeit wie die natürliche O-Form von Weil und Felix, die bereits tiefgreifende Veränderungen durchgemacht haben muß. Auch Börnstein bestätigt die Anschauungen von Braun und Schaeffer, daß die O-Formen, die Karbolbakterien, wie überhaupt die Hungerformen und die gekochten Bazillen nur graduell veränderte Formen der X-Stämme sind; ein prinzipieller Unterschied zwischen ihnen besteht nicht. Auch nach Seiffert besteht kein prinzipieller Unterschied zwischen der künstlich erzeugten und der natürlichen O-Form.

b) Die serologischen Eigenschaften der X-Stämme.

Bei der Diskussion über die Weil-Felixsche Reaktion war es erforderlich, auch in serologischer Hinsicht die Stellung der gewöhnlichen Proteusbazillen untereinander und zu den X-Stämmen zu präzisieren. Weil und Felix stellen den „spezifischen“ X-Stämmen drei Gruppen saprophytischer Proteusbazillen gegenüber, die sie auf Grund ihres Verhaltens gegen Kaninchen-Immunsera, die mit abgetöteten X-Bazillen gewonnen sind, folgendermaßen einteilen:

Gruppe 1, welche vom Immunsereum der X-Stämme gar nicht,

Gruppe 2, welche schwach ($1/4$ — $1/5$ Titer) und

Gruppe 3, welche stark, öfter bis zum Endtiter agglutiniert wird, wenn auch die Ausflockung selbst in den stärksten Konzentrationen keine so vollkommene ist wie bei den spezifischen Stämmen.

Auffallend ist dabei die Tatsache, daß alle drei Gruppen vom Fleckfieberserum meist gar nicht beeinflußt werden, auch nicht die in serologischer Hinsicht den X-Stämmen am nächsten stehenden Stämme der Gruppe 3, daß hingegen die mit den X-Stämmen hergestellten Immunsere des Menschen und Kaninchens neben den X-Stämmen auch die Proteuskeime der Gruppe 3 ausflocken. Damit ist einmal die Identität der beim Menschen und Kaninchen künstlich erzeugten Immunagglutinine festgestellt und zweitens erwiesen, daß die beim fleckfieberkranken Menschen gebildeten Agglutinine gegen den Bazillus X19 von den künstlich erzeugten der Immunsere verschieden sind. Das geht auch aus früheren Versuchen von Weil und Felix hervor, wonach bei Fleckfieberrekonvaleszenten mit noch schwach positiver Reaktion durch dreimalige Vorbehandlung mit abgetöteten X19-Bazillen kein anderer Anstieg der spezifischen Agglutinine als bei gesunden Menschen erreicht wurde. Durch die spätere Entdeckung der H- und O-Formen und die Herstellung besonderer Immunsere gegen diese Aufspaltungsformen haben es Weil und Felix wahrscheinlich zu machen gesucht, daß die O-Immunsere den Fleckfieberkrankensere hinsichtlich der Art ihrer X19-Agglutinine entsprechen, die H-Immunsere hingegen den mit gewöhnlicher Kultur hergestellten gleichen. Die O-Immunsere flocken wie die Krankensere nur die X-Stämme aus, lassen also die Proteusstämmen der Gruppe 3 unbeeinflußt und eignen sich infolgedessen

auch zur Identifizierung der X-Stämme, während die H-Immunsera dazu ungeeignet sind. Auch hinsichtlich der Thermoresistenz verhalten sich die Agglutinine der O-Immunsera wie die der Fleckfieberkrankensera, sind also im Gegensatz zu den Agglutininen der gewöhnlichen und der H-Immunsera thermolabil. Weil und Felix haben bekanntlich aus dieser Übereinstimmung der O-Immunsera und der Krankensera den Schluß gezogen, daß nur die O-Formen der X-Stämme im Fleckfieberorganismus zu suchen und für die Agglutininbildung in Betracht zu ziehen sind. Diese naheliegende und die Verhältnisse der Weil-Felix-Reaktion einfach erklärende Vermutung ist leider bisher nicht durch die Ergebnisse der bakteriologischen Blutbefunde bestätigt worden. Die Gründe, die Felix anführt, um das Versagen der Blutkultur zu erklären, wie Bakterizidie des Serums, Empfindlichkeit der X-Stämme gegenüber dem Mediumwechsel, gegen Säurebildung der Begleitbakterien usw., scheinen nicht stichhaltig genug, da nach Ansicht der meisten Untersucher (Oettinger, Braun und Salomon, Schürer und Wolff, Loewy) die Proteus-X-Stämme aus Blut oder künstlichen Nährgemischen nicht schwerer herauszuzüchten sind als andere Proteusarten.

Friedberger und Joachimoglu empfahlen zur Züchtung der Proteus-X-Bazillen aus dem menschlichen Körper einen Nährboden der Kaliumtellurit enthält. Der Vorteil dieses Nährbodens, der die Farbe des gewöhnlichen Agars hat, besteht darin, daß die durch ein starkes Reduktionsvermögen ausgezeichneten Proteusbazillen darauf in charakteristischen Kolonien wachsen, die durch Reduktion des K_2TeO_3 zum metallischen Tellur intensiv schwarz gefärbt sind, ferner darin, daß eine Reihe anderer Bakterien darauf unterdrückt werden. Erfahrungen mit diesem Nährboden, der eine schnellere Auffindung der X19-Kolonien ermöglichen soll, liegen nicht vor.

Eine interessante Feststellung machten ferner Friedberger und van der Reis. Sie fanden, daß kleine Dosen abgetöteter X19-Bazillen, subkutan und intrakutan einverleibt, bei Gesunden und Nichtfleckfieberkranken stets eine intensive Entzündung hervorrufen, während diese bei Fleckfieberkranken in der Regel nicht eintritt. Sie erklären das damit, daß bei Fleckfieberkranken infolge der Anwesenheit reichlicher Antikörper das subkutan einverlebte Antigen schnell zu unwirksamen Produkten abgebaut wird und bringen damit in Parallele, daß auch der Bazillus X19, der nach Friedberger als Fleckfiebererreger anzusehen ist, so selten im Blut des Fleckfieberkranken gefunden werden kann. Neuerdings konnte van der Reis bei einem Fall von Fleckfieber, der zuerst als Grippe aufgefaßt wurde, die praktische Brauchbarkeit dieser Reaktion bestätigen.

Eine andere Einteilung der Proteusstämme als Weil und Felix haben Braun und Salomon auf Grund umfangreicher Absättigungsversuche gegeben. Sie benutzten, wie Friedberger, Kaninchen-Immunsera, die nicht durch Einspritzung toter, sondern lebender Proteusbazillen verschiedener Art gewonnen waren (Infektionssera) und teilen die Proteusstämme danach in folgende Gruppen ein:

1. Proteusarten, die mit den Fleckfieber-Proteus-Bazillen entweder gar keine oder minimalste Mengen von Agglutinogenen gemeinsam haben.
2. Proteusbakterien, die sowohl mit der ersten Gruppe wie auch mit der Fleckfiebergruppe in quantitativ verschiedener Menge gemeinsame Agglutinogene besitzen. Manche enthalten mehr gemeinsame Agglutinogene mit der Gruppe 1, andere mehr mit der Fleckfiebergruppe.

3. Fleckfieber-*Proteus*stämme.

Beide Einteilungen (Weil und Felix, Braun und Salomon) gehen von dem Verhältnis der saprophytischen *Proteus*bazillen zu den *Proteus*-X-Stämmen aus, die als eine serologisch konstante Gruppe aus der großen Zahl der *Proteus*-arten herausfallen und gegenüber Fleckfieberkrankenserum „allen Anforderungen der Serologie in bezug auf Spezifität und Konstanz der Agglutinabilität (Weil und Felix) genügen. Gruppe I von Braun und Salomon umfaßt etwa Gruppe I und II von Weil und Felix, Gruppe II von Braun und Salomon entspricht annähernd der Gruppe III von Weil und Felix. Da von vielen Autoren auf diese Einteilung zurückgegriffen wird, seien hier die Differenzen besonders hervorgehoben, um nicht durch falsche Benennungen zu Irrtümern Veranlassung zu geben.

Nicht von den Fleckfieber-*Proteus*stämmen ausgehend, wie Weil und Felix und Braun und Salomon in obigen Gruppen, käme man natürlich zu ganz anderen Einteilungen, da sich die meisten *Proteus*stämme agglutinatorisch different verhalten. In einer neuen Untersuchung aus dem Braunschenschen Laboratorium kommt daher Schaeffer zu dem Ergebnis: „Die *Proteus*stämme zeigen untereinander in bezug auf Agglutinogen eine außerordentlich große Mannigfaltigkeit. Die einzelnen Stämme besitzen miteinander gemeinsame Agglutinogene verschiedener Quantität und Qualität. Eine für die Systematik brauchbare Gruppeneinteilung der *Proteus*bazillen mit Hilfe der Agglutination ist aus diesen Gründen nicht möglich.“ Zu ähnlichen Ergebnissen sind auch schon die älteren Untersucher (Meyerhof, Klieneberger) gekommen.

Über den Rezeptorenapparat der *Proteus*stämme wurden wichtige Untersuchungen von Weil und Felix, Braun und Salomon, Sachs und Schloßberger gemacht, auf die noch mit einigen Worten wegen ihrer allgemeinen Bedeutung für die Immunitätslehre und das Wesen der Fleckfieberagglutination im speziellen einzugehen sein wird.

In Bindungsversuchen konnten Weil und Felix zeigen, daß die O-Form nur einen Rezeptor besitzt, der spezifisch und stabil ist, die H-Form hingegen zwei Rezeptoren, den spezifischen und den Substanz- oder Gruppenrezeptor, welcher letztere labil und mit den entsprechenden Rezeptoren der saprophytischen Stämme der Gruppe III (Weil und Felix) identisch ist. Behandelten sie O-Immunserum mit O- oder H-Form, so war es seiner Agglutinationskraft völlig beraubt; absorbierten sie H-Immunserum mit H, so agglutinierte es weder H noch O noch die saprophytischen Stämme, absorbierten sie es dagegen mit O, so wurden nur die Agglutinine für O herausgenommen, nicht die für H und die saprophytischen *Proteus*stämme. Daraus geht eindeutig hervor, daß die O-Form nur einen Rezeptor, die H-Form hingegen zwei, den H-Rezeptor und den O-Rezeptor, besitzt.

Weil und Felix untersuchten sodann 61 von allen Kriegsschauplätzen gezüchtete, ferner 65 in den hygienischen Instituten Deutschlands und Österreichs vorhandene *Proteus*stämme, im ganzen 126 verschiedene Stämme auf ihre Beziehungen zu den X-Stämmen und fanden, daß die O-Rezeptoren dieser *Proteus*stämme total verschieden waren von den O-Rezeptoren der X2- und

X19-Stämme. Weil und Felix charakterisieren das Verhalten der H-Rezeptoren zu den O-Formen mit folgenden Worten: „Die H-Rezeptoren verhalten sich wie ein loses Gewand, das leicht abgeworfen wird, während die O-Formen das feste Gerüst darstellen, welches das spezifische serologische Gepräge jedes einzelnen Stammes bedingt. Mit dieser experimentell in jeder Hinsicht gestützten Auffassung ist die überragende Bedeutung der O-Rezeptoren sichergestellt.“ Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Braun und Salomon mittels der Züchtung auf Karbolsäurenährböden. Proteusstämmen verschiedenartigster Herkunft verlieren unter dem Einfluß der Karbolsäure bestimmte Agglutinogene, und zwar gerade diejenigen, die sie mit anderen Proteusstämmen gemeinsam haben. „Sie behalten ihre Individualantigene, stoßen die Gruppenantigene ab.“ Die Gruppenantigene (H-Rezeptoren) sind durch Züchtung auf karbolsäurehaltigen Nährböden verdrängbar, die Individualantigene (O-Rezeptoren) persistieren auch auf Karbolsäurenährböden.

Braun und Salomon zeigten ferner, daß die X2-Bazillen nicht schwerer agglutinabel sind als die X19-Bazillen, wenn man die homologen Infektionssera zur Identifizierung benutzt. Vom homologen Infektionsserum wird die X2-Gruppe stärker als die X19-Gruppe agglutiniert. Die beiden X-Gruppen sind also in bezug auf Agglutinogene untereinander nicht identisch, sondern besitzen außer gemeinsamen auch differente Agglutinogene. Dem entspricht auch die wichtige, ebenfalls von Braun und Salomon in Absorptionsversuchen ermittelte Tatsache, daß das Fleckfieberkrankenserum gegen jede Gruppe der X-Bazillen besondere Agglutinine besitzt. Behandelt man ein Fleckfieberserum mit der X2-Gruppe oder der X19-Gruppe, so verliert das Serum nur die Agglutinine gegen die zur Absorption benutzte Gruppe; behandelt man hingegen ein künstliches Infektionsserum der X2- oder X19-Gruppe mit dem homologen Stamm, so verliert es die Agglutinine gegen beide Gruppen, behandelt man es mit Bakterien der nichthomologen Gruppe, dann verliert es nur die Agglutinine gegen diese, nicht gegen die homologe Gruppe. Die Proteus-Infektionssera besitzen also, wie die entsprechenden der Typhus-Koli-Gruppe, Haupt- und Nebenagglutinine, während die Fleckfieberkrankensera gegen beide Gruppen der X-Stämme gleichwertige und spezifische Agglutinine besitzen.

In einer neuen experimentellen Arbeit über Varianten des Stammes X19 sucht Weil die noch unklaren Beziehungen zwischen X2 und X19 aufzuhellen. Es gelang ihm, aus einer nach dem Burrischen Verfahren gewonnenen Einzellkultur des Stammes X19 Varianten abzuspalten, die sich serologisch charakteristisch von der Ausgangskultur unterscheiden. Dabei ergab sich die wichtige Tatsache, daß die Varianten engere Beziehungen zum Stamm X2 als zu X19 hatten. „Das wichtigste Ergebnis dieser Befunde besteht also darin, daß die vom X19 abgespaltenen Varianten sowohl in ihrer O- als auch in ihrer H-Form in der Proteusgruppe als serologisch neue Arten anzusehen sind, welche durch ihren Gehalt an Nebenrezeptoren ihre Verwandtschaft einerseits mit dem X19, andererseits, und wie es scheint, in noch stärkerem Maße, mit dem X2 verraten.“ Die Schlußfolgerung Weils, daß kein Grund vorliegt, nicht auch den Stamm X2 als eine Variante des Stammes X19 aufzufassen, muß als Hypothese in Rechnung gezogen werden; der experimentelle Beweis dafür steht aber aus. Diese Annahme soll dazu dienen, die Schwierigkeiten zu beseitigen, welche

dadurch entstehen, daß man in jedem Fall von Fleckfieber entsprechend dem Vorhandensein von X2- und X19-Agglutininen bei ätiologischer Bewertung der X-Stämme eine Doppelinfektion mit X2 und X19 voraussetzen müßte.

Sachs zeigte in Absättigungsversuchen, daß die Bindungsfähigkeit der X19-Bazillen mit dem Erhitzen der Aufschwemmungen fortschreitend abnimmt, hingegen nicht ihre Agglutinierbarkeit. Die auf 80 Grad erhitzten Bazillen entnehmen einem X19-Immuns serum nur die Hälfte der Gesamt agglutinine, die lebenden Bazillen dagegen verminderten den ursprünglichen Agglutinationstiter auf den achten Teil, entnehmen also viermal so viel Agglutinine. Dagegen war die Agglutinabilität durch das Immuns serum etwa dieselbe, gleichgültig ob lebende oder erhitze Bazillen angewendet wurden. Zu ähnlichen Ergebnissen kam Schiff in Bindungsversuchen mit Bazillen, die auf 100 Grad erhitzt waren. Zur Erklärung nimmt Sachs an, daß die agglutininbindenden Rezeptoren der X-Bazillen thermolabil sind, während besondere thermostabile Rezeptoren die Agglutination vermitteln, also beim Erhitzen quantitativ erhalten bleiben. Die Annahme dieser beiden Rezeptortypen in der X19-Kultur hat durch die auf anderem Wege gemachte Entdeckung der H- und O-Formen von Weil und Felix, ferner durch die künstliche Unterdrückung der H-Formen und Persistenz der O-Formen auf Karbolsäurenährböden durch Braun und Salomon ihre Bestätigung gefunden. Den beiden Rezeptoren der Kultur entsprechen zwei Rezeptoren im X19-Immuns serum, und zwar entspricht dem thermolabilen H-Rezeptor der Kultur das thermostabile H-Agglutinin, dem thermostabilen O-Rezeptor der Kultur hingegen das thermolabile O-Agglutinin des Proteus-Immuns serums. Das Fleckfieberkrankens erum enthält nur eine Art von Agglutinin, die den O-Agglutininen des Immuns serums entspricht.

Durch Verwendung erhitzter Bazillenaufschwemmungen ist es Sachs sodann gelungen, mittels Immuns era die X2- und X19-Bazillen serologisch einwandfrei zu differenzieren, während die gleichen Immuns era auf die lebenden Bazillen der beiden Typen mehr oder weniger stark übergreifen. Zu demselben Ergebnis wie Sachs mit erhitzten Bazillen sind Braun und Salomon mit den auf Karbolsäure-Nährböden fortgezüchteten Bazillen gekommen. Vor diesen Ergebnissen konnten die X-Bazillen untereinander und von den Proteusstämmen der Gruppe II (Braun und Salomon) bzw. Gruppe III (Weil und Felix) nur durch Fleckfieberkrankens erum bzw. O-Immuns serum sicher unterschieden werden.

Ausgehend von der Tatsache, daß die auf 80 Grad erhitzten Bazillen nur noch die artspezifischen, thermostabilen Rezeptoren enthalten, haben Sachs und Schloßberger in einer weiteren Untersuchung die theoretisch zu erwartende Spezifität solcher Immuns era geprüft, die nicht mit lebenden, sondern mit erhitzten Bazillen hergestellt waren. Dabei zeigte sich, daß die Immuns era, die durch Immunisierung mit auf 60 Grad erhitzten Bazillen erzeugt waren, zum überwiegenden Teil auf lebende Bazillen noch unspezifisch bzw. gruppenspezifisch wirkten, daß hingegen die Immuns era, die durch Einspritzung von auf 80 Grad erhitzten Bazillen gewonnen waren, zwar nicht die theoretisch zu erwartende absolute Spezifität gegenüber lebenden Bazillen zeigten, aber doch erheblich spezifischer als die mit lebenden Bazillen gewonnenen Immuns era waren. Zwei solcher Sera von Sachs und Schloßberger zeigten

sich absolut spezifisch, ein X19-Immuneserum griff in geringer Weise auf lebende X2-Bazillen über. In ähnlichen Untersuchungen haben Felix und Mitzenmacher nicht ganz so günstige Resultate hinsichtlich der Spezifität der mit auf 80 Grad erhitzten Bazillen gewonnenen Immunsera erhalten; hingegen erhielten sie meist spezifische, den reinen O-Immunsera entsprechende Antisera, wenn sie das Immunisierungsmaterial auf 100 Grad erhitzten. Felix und Mitzenmacher haben nach dreimaliger Injektion von $\frac{1}{2}$ Stunde auf 100 Grad erhitzten Suspensionen bei drei gewöhnlichen Proteusstämmen Immunsera gewonnen, die die Eigenschaften eines reinen O-Immunsers besaßen, zwei Stämme dagegen erzeugten auch dann Immunsera, die noch reichlich H-Agglutinine enthielten. Ebenso verhielten sich die mit erhitzten X-Stämmen hergestellten Immunsera. Hier hatte die halbstündige Erhitzung auf 100 Grad auch nicht in allen Fällen eine vollständige Zerstörung der H-Rezeptoren bewirkt, doch war die überlegene Wirkung gegenüber der Erhitzung auf 80 Grad offensichtlich. Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse bei den Karbolsäurestämmen. Von zwei mit solchen Kulturen behandelten Tieren erhielten Felix und Mitzenmacher nur in einem Falle ein reines O-Serum.

Zur Erklärung dieses Verhaltens nehmen die Autoren an, daß auch nach dem Erhitzen auf 80 und 100 Grad in den Bazillenaufschwemmungen noch geringfügige Mengen von gemeinsamen Antigenresten (Gruppen (H)-Rezeptoren) zurückbleiben, die sich bei dem weniger empfindlichen Agglutinationsversuch *in vitro* im allgemeinen dem Nachweis entziehen, hingegen bei dem empfindlicheren Immunisierungsverfahren im Tierkörper noch zu einer gewissen Wirkung kommen. Immerhin bedeuten die Methoden von Sachs und Braun auch nach Felix und Mitzenmacher eine wertvolle Bereicherung der Untersuchungstechnik. Denn sie liefern bei der Tierimmunisierung in der Regel Sera, die von grobflockenden H-Agglutininen frei sind und im Agglutinationsversuch ersetzen die erhitzten und die Karbolsäurebazillen die O-Form vollständig.

In weiteren Untersuchungen haben Weil, Felix und Mitzenmacher festgestellt, daß es in den meisten Fällen auch gelingt, mit auf 100° erhitzten Bazillen der Typhus-Paratyphus-Gruppe Immunsera zu erzeugen, die auch diese Bakterien bei völligem Mangel an groben Flocken nur feinflockig agglutinieren, d. h. den O-Agglutininen der Proteus-Immunsera entsprechende, nur feinflockende Agglutinine enthalten. Ebenso wie die Proteusbakterien von den O-Agglutininen des Immunsers bzw. Fleckfieberkrankensers in feinen Flocken, von den H-Agglutininen in groben Flocken ausgefällt werden, fanden die Autoren ähnliche Verhältnisse auch in den groß- und kleinflockenden Agglutininen der Typhus-Paratyphus-Immunsera. Den groß- und kleinflockenden Agglutininen der Immunsera entsprechen labile und stabile Rezeptoren der Kulturen, die in der Proteusgruppe wegen der kulturellen Eigentümlichkeiten dieser Bazillen als H- (labile) und O- (stabile) Rezeptoren bezeichnet wurden. Diese Verhältnisse wurden in der Typhus-Paratyphus-Gruppe von Weil und Felix noch einmal in einer sehr eingehenden experimentellen Arbeit begründet und von Gruschka in einer Untersuchung über die serologischen Beziehungen zwischen Typhus-, Gärtner- und Hühnertyphusbazillen bestätigt. Desgleichen stellte Breinl die Anwesenheit klein- und grobflockender Agglutinine gegen die X-Stämme und die Typhus-Paratyphusgruppe im normalen Rinderserum fest und faßt das als Beweis für die Anschauung auf, daß die künstlich erzeugten Agglutinine im Normalserum bereits vorgebildet sind.

Zur Aufklärung des Rezeptorenapparates der Proteus-X-Bazillen hat auch Börnstein eine Reihe von Bindungsversuchen veröffentlicht und die Ansicht

Ottos bestätigt, wonach die von Friedberger aus seinen Bindungsversuchen gezogenen Schlüsse hinsichtlich der Identität der Fleckfieber-Krankengglutinine mit den Proteus-Immunagglutininen nicht berechtigt sind. Er sieht wie Otto die Weil-Felix-Reaktion für eine Paragglutinationserscheinung an, nimmt aber, wie auch Weil und Felix trotz ihres entgegengesetzten Standpunktes, für die Proteus-X-Bazillen zwei Rezeptorengruppen an, eine proteusartspezifische Orthogruppe und eine für Fleckfieber spezifische Paragruppe.

Erwähnt seien hier auch die Untersuchungen von Loewenhardt über die gegenseitigen Beziehungen der Agglutinine des Bazillus X19 und der Bakterien aus der Typhus- und Ruhrgruppe. Danach hatte die Absättigung bei Fleckfieberkrankensera und X19-Immunsera, die auch Typhus- und Ruhrbazillen mitagglutinierten, mit X19 fast immer Einfluß auf den Titer der Ruhrgruppe, dagegen nur selten auf den Titer der Typhusgruppe; umgekehrt wurde der X19-Titer nur selten durch die Typhusgruppe und durch die Ruhrgruppe beeinflusst. Ob sich diese Mitagglutination der Ruhrgruppe allerdings durch die Annahme einer gewissen Verwandtschaft der Ruhrantigene mit den X19-Antigenen erklären läßt, muß dahingestellt bleiben.

Ein Wort sei hier noch gesagt über die Art des Agglutinats, nachdem durch die verschiedenen Benennungen der einzelnen Autoren eine gewisse Unklarheit entstanden ist. Nach der Entdeckung der O-Formen unterschieden Weil und Felix drei Arten der Agglutination lebender Proteusbazillen, die besonders in den stärkeren Konzentrationen deutlich sind:

1. Die Proteus-X-Immunsera (H-Immunsera), mit abgetöteten Bakterien gewonnen, bringen die gewöhnliche Aufschwemmung der X19-Bazillen in groben, ungleich großen Flocken und ebenso auch die saprophytischen Proteusstämmen der Gruppe III zur Fällung.

2. Das Fleckfieberkrankenserum und die O-Immunsera bringen die gewöhnliche Aufschwemmung der X-Bazillen in feinen Flocken zur Fällung, die saprophytischen Proteusstämmen der Gruppe III gar nicht.

3. Als feinkörnige Agglutination bezeichnen Weil und Felix sodann die Agglutination der reinen O-Form, die gleichmäßiger und fester aussieht als die Agglutination der gewöhnlichen und der H-Aufschwemmung. In den starken Serumkonzentrationen bildet das Agglutinat der O-Form eine Haut, die sich plastisch an die Innenwand des Reagenzglases anlegt. Die Agglutination mit der O-Form ist außerdem durch das langsamere Auftreten, den höheren Titer und die sehr kleinen kompakten Körner in den höheren Verdünnungen charakterisiert, darin vollkommen übereinstimmend mit dem Agglutinat der erhitzten und von Karbolsäure-Agar gezüchteten Bakterien. Die feinen Flocken der gewöhnlichen, größtenteils aus H-Form bestehenden Suspension bilden hingegen einen lockeren Bodensatz, der gegen die geklärte Flüssigkeit durch eine ebene Fläche abgegrenzt ist.

Die künstlichen Immunsera fällen also nach Weil und Felix die Bakterien in groben Flocken aus, während die Fleckfieberagglutination feinflockig bzw. feinkörnig ist. Selten haben sie auch bei Fleckfieber eine grobflockige Fällung beobachtet. Andere Autoren bezeichnen gerade die Fleckfieberagglutination als grobflockig und machen, wie Oettinger, von der grobflockigen Art des Agglutinats in den starken Serumkonzentrationen sogar die Beurteilung der

Reaktion abhängig. Hier handelt es sich wohl nur um eine verschiedene Nomenclatur der feinflockigen und grobflockigen Agglutination, die vielleicht auch von dem gerade verwendeten Stamm abhängig ist. Im allgemeinen wird man Oettinger zustimmen, wenn man gerade die charakteristische Fleckfieberagglutination in den starken Serumkonzentrationen als grobflockig nach der Nomenklatur der Serumagglutinationen bezeichnet.

Von besonderem Interesse ist ein Krankenserum von Weil und Felix, das auch die unspezifischen Proteusstämme ihrer Gruppe III ebenso beeinflußt hat wie die X-Stämme, sich also vom künstlichen Immenserum nicht unterscheidet. Hier nehmen Weil und Felix an, daß neben den spezifischen (O)-Agglutininen auch solche vom Substanz-Rezeptor (H-Rezeptor) der X-Stämme gebildet wurden. Ein gleiches Serum fanden Weltmann und Molitor bei einem Fall von Paratyphus, wo sie eine Mischinfektion mit Fleckfieber ausschließen, eine solche mit X19-Bazillen aber annehmen, da sie die Bazillen zweimal aus dem Blut züchten konnten.

c) Die tierpathogenen Eigenschaften der X-Stämme.

Im Tierversuch läßt sich kein wesentlicher Unterschied zwischen den X-Stämmen und anderen Proteusarten feststellen. Übereinstimmend mit den Untersuchungen der älteren Autoren (Hauser, Meyerhof, Klieneberger) fanden die meisten Nachuntersucher, daß auch die Proteus-X-Stämme für Mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen stark toxisch sind (Dietrich, Friedberger, Dörr und Pick, Löwy u. a.). Intraperitoneale Injektionen von $\frac{1}{100}$ bis $\frac{4}{10}$ Normalöse frischer Agarkultur des Bazillus X19 wurden in meinen eigenen Versuchen von Meerschweinchen meist vertragen. Im Anschluß an die Einspritzung bekamen die Tiere 2—3tägiges Fieber und reagierten auf die Infektion regelmäßig mit der Bildung spezifischer Antikörper. Agglutintiter von 1 : 800 bis 1 : 1000 wurden öfter erreicht. Das ist insofern von Interesse, als die mit Fleckfiebertivirus (Menschenvirus, Tiervirus) infizierten Meerschweinchen nach eigenen Versuchen nie eine positive Weil-Felix-Reaktion in einer Verdünnung des Serums 1 : 10 und darüber zeigten. Größere Dosen Proteuskultur ($\frac{1}{2}$ Öse und darüber) vertragen Meerschweinchen meist nicht; doch ist das Verhalten der einzelnen Tiere dabei oft verschieden (Dörr und Pick).

Auch nach Kolle und Schloßberger zeigt das Blut von Meerschweinchen, die infolge der Fleckfieberinfektion erkrankt sind, keine Agglutinationswirkung auf den Bazillus X19. Zu dem gleichen Ergebnis kamen Dietrich, Dörr und Pick, Landsteiner und Hausmann, Ritz, Möllers und Wolff, Löwy, während Oettinger sowie Epstein einige Male deutliche Agglutinationen bis zur Verdünnung 1 : 200 im Serum der mit Fleckfieberblut behandelten Versuchstiere sahen. Man wird in diesen Fällen an die Möglichkeit einer passiven Antikörper-Übertragung mit dem zur Impfung benutzten Blut denken müssen, wie sie experimentell von Dörr und Pick nachgewiesen werden konnte. Dies ist für die Versuche Oettingers um so wahrscheinlicher, als seine Tiere mit 1 ccm auf 55 Grad erwärmten Fleckfieberblutes behandelt waren, eine Infektion mit dem bei dieser Temperatur bereits abgetöteten Fleckfiebertivirus also nicht mehr bekommen konnten.

Als passive Antikörperübertragung deuten Otto und Rothacker auch die positiven Weil-Felix-Reaktionen, die gelegentlich von ihnen bei den mit defibriertem Blute Fleckfieberkranker nach dem Muster Hamdis schutzgeimpften Personen einige Tage nach der Impfung beobachtet wurden. Möllers und Wolff, ferner Neukirch, der nicht mit Blut, sondern mit Blutserum impfte, sahen keine positive Weil-Felix-Reaktion bei den Impfungen, während im Widerspruch dazu Zeiß sogar 3—5 Wochen nach der letzten Impfung noch spezifische Agglutinine bei den Geimpften beobachtet hat.

Bei der Sektion der infolge der Proteusinfektion eingegangenen Meerschweinchen fand Dietrich den gleichen Obduktionsbefund an Tieren, die mit gewöhnlichen Proteusstämmen und solchen, die mit X-Stämmen infiziert waren, nämlich: Blaurote Färbung des Peritonealüberzugs der Därme, Blutungen in das Mesenterium sowie Gasblasen und flüssigen Inhalt im Darm, große, schwarzrote Milz und rötlich-trübes Exsudat in der Bauchhöhle. In den Organen, dem Blut, der Bauchhöhlenflüssigkeit ließen sich ohne weiteres die Bakterien kulturell nachweisen. Ähnlich lauten die Befunde von Friedberger, die er bei Meerschweinchen nach X19-Infektion beobachtet hatte, die von ihm allerdings im Sinne einer ätiologischen Beziehung des Bazillus X19 zum Fleckfieber verwertet werden. Mit diesen neueren Angaben über die Pathogenität der Proteusstämmen, einschließlich der X-Stämme, stimmen die Obduktionsbefunde von Meyerhoff aus dem Jahre 1898 sowie dessen bakteriologische Züchtungsbefunde aus den Organen vollkommen überein.

Nach Dietrich wirkte die Injektion von $\frac{1}{8}$ bis $\frac{1}{10}$ Öse Proteus vulgaris und Proteus X19 für Mäuse innerhalb 24 Stunden tödlich, nach Friedberger nicht bei subkutaner Verabreichung. Kaninchen sind nach meiner Erfahrung gegen alle Proteusstämmen sehr empfindlich; bei der Immunisierung sind daher vorsichtig steigende Dosen zu wählen. Nach Friedberger vertragen Kaninchen intravenöse Injektionen von $\frac{1}{10}$ Öse sehr gut, nach Dietrich magerten Tiere, die dreimal eine halbe Öse lebender Kultur intravenös erhalten hatten, stark ab, gingen aber nicht ein, eine Angabe, die in eigenen Versuchen nicht immer bestätigt werden konnte, da wir dabei öfter Tierverluste hatten. Weil und Felix machen darauf aufmerksam, daß die O-Formen der X-Stämme bei der Immunisierung der Kaninchen besonders giftig wirken. Antikörper gegen alle Proteusbazillen bilden Kaninchen schnell bis zu hohen Titerwerten, wie aus den zahlreichen Immunisierungsversuchen zur Klärung der Weil-Felix-Reaktion genügend bekannt ist.

In einer neuen wichtigen Untersuchung stellen Weil und Felix fest, daß durch Einspritzung von Gehirn fleckfieberinfizierter Meerschweinchen bei Kaninchen stets Agglutinine gegen X19 erzeugt werden, während auch nach ihren Untersuchungen fleckfieberinfizierte Meerschweinchen zwar die typische Fieberbewegung, aber nicht die Agglutinationsreaktion gegen den Bazillus X19 aufweisen. Hier besteht also ein Gegensatz im Verhalten des Meerschweinchen- und Kaninchenkörpers: Fleckfieberinfizierte Meerschweinchen zeigen fast konstant ein bestimmtes, an Menschenfleckfieber erinnerndes Krankheitsbild, aber keine Agglutininbildung, Kaninchen zeigen hingegen keine klinischen Krankheitssymptome (Dörr und Pick, Weil und Felix), bilden aber stets nach den ausführlichen Untersuchungen von Weil und Felix in recht beträchtlicher Menge (Titerwerte bis 1 : 1000) Agglutinine gegen X19 nach Einverleibung des Virus. In einem gewissen Gegensatz dazu stehen die serologischen Befunde von Dörr und Pick, die nur bei wenigen der mit Fleckfiebertivirus geimpften

Kaninchen Agglutinine gegen X19 feststellen konnten. Die erreichten Titerwerte waren nach ihren Untersuchungen nur niedrig (1 : 20, einmal 1 : 60) und traten auch bei Tieren auf, die mit normalem Meerschweinchenhirn vorbehandelt waren. Ferner wurden Typhusbazillen in durchschnittlich stärkerer Verdünnung als X19-Bazillen ausgeflockt. Dörr und Pick erkennen daher in dieser Erscheinung keinen Zusammenhang mit der Fleckfieberinfektion des Kaninchens, sondern sehen darin eine „vermutlich ganz unspezifische Serumveränderung“. Der Widerspruch zwischen den beiderseitigen Untersuchungsbefunden wird sich später wohl noch aufklären lassen.

Weil und Felix folgern aus ihren Befunden, daß „alle Theorien, welche das Entstehen der X19-Agglutinine beim fleckfieberkranken Menschen auf andere Ursachen als auf direkte Antigenwirkung zurückführen, für jede objektive Beurteilung hinfällig werden“. So sehr die positive Arbeit, die aus ihren Untersuchungen wiederum hervorgeht, zu bewundern ist, so kann man ihren Schlußfolgerungen doch nur bedingt zustimmen. Die Theorie der Reaktion ist nicht dadurch leichter erklärt, daß sich die Sera fleckfieberinfizierter Kaninchen ebenso verhalten wie entsprechende Menschensera. Es bedeutet die Feststellung dieser experimentell bedeutungsvollen Tatsache vielmehr nur eine Verschiebung des Problems vom fleckfieberkranken Menschen auf das fleckfieberinfizierte Kaninchen. Wenn sich die Autoren weiter an derselben Stelle äußern: „Die Fleckfieberagglutination kann nur mit der Annahme erklärt werden, daß das Fleckfiebervirus einen agglutinogenen Rezeptor besitzt, welcher mit dem spezifischen Hauptrezeptor (nicht „paragglutinierenden“ Nebenrezeptor) des X19 identisch ist“, so nähern sie sich damit sehr dem Standpunkt der anderen Forscher, vor allem dem von Kolle und Schloßberger, wonach heterogenetische Antigenfunktion die Ursache der Fleckfieberreaktion ist. Sie verlassen damit jedenfalls ihre frühere Stellungnahme, daß nur die Anwesenheit der X-Stämme bzw. ihrer Hauptrezeptoren, der O-Formen, im fleckfieberkranken Körper die Agglutininbildung auslösen kann. Daß die Infektion mit dem Fleckfiebervirus die Ursache der Reaktion ist, darin stimmen wohl alle Untersucher mit Weil und Felix überein; das braucht aber keineswegs eine Infektion mit den X-Stämmen, die mit dem Virus einen agglutinogenen Rezeptor gemeinsam haben, in sich zu schließen. Unerklärt bei der Annahme einer a priori vorhandenen Rezeptorengemeinschaft, die zuerst Kolle und Schloßberger vertreten haben, bleibt aber, warum die X-Stämme gerade beim Fleckfieber gefunden wurden; hierin eine Zufallsfügung zu sehen, scheint mir keine befriedigende Erklärung zu sein.

In zwei weiteren Arbeiten, die sich mit der Fleckfieberinfektion des Kaninchens durch Meerschweinchenvirus beschäftigen, bestätigen Weil und Felix ihre ersten Ergebnisse. Sie fanden sogar, daß Gehirne von Meerschweinchen, die noch während der Inkubation getötet wurden, regelmäßig beim Kaninchen Agglutinine gegen X19 erzeugen. Immer wieder aber polemisieren sie, daß ihre Gegner ihnen bestreiten, daß „die Fleckfieberagglutination mit X19 ausschließlich von den spezifischen Rezeptoren des Erregers herrührt und eine im Sinne der Immunitätslehre spezifische Reaktion ist“. Nicht das bestreitet man in erster Linie — es wäre ein Streit um Worte —, sondern 1. daß der Bazillus X19 der Erreger des Fleckfiebers ist, 2. daß die Fleckfieberagglutination von der Infektion des Körpers mit X19 herrührt. Der Erreger hat eine echte Immunitätsreaktion hervorgerufen, die sich als chemisch-physikalische Blutveränderung neben anderem in einer erhöhten Ausflockbarkeit des Serums gegenüber X19 dokumentiert. Warum gerade gegen diesen Keim, nicht auch

gegen andere in gleicher Weise (Koli, Pyozyaneus), wurde vorher auseinanderzusetzen gesucht. Nur hier liegen die Differenzpunkte zwischen Weil und Felix und den anderen Bearbeitern dieser Frage.

V. Technik der Weil-Felix-Reaktion.

a) Originalmethode mit lebenden Bazillen.

Weil und Felix haben für die Ausführung der Reaktion folgende Vorschrift gegeben:

„Der Rasen einer vollbewachsenen, 24 Stunden alten Agarkultur — in einem Röhrchen von etwa 15 cm Länge und 16 mm Durchmesser — wird mit 1,5 ccm NaCl-Lösung abgespült. Von dieser Emulsion werden jedem Röhrchen, das die Serumverdünnung von 1 : 25 angefangen in 1 ccm enthält, 1 Tropfen der Aufschwemmung zugegeben. Das Endresultat wird nach 6—8 Stunden abgelesen. Nur wenn es sich um die genaue Feststellung des Endtiters handelt, erfolgt die Ablesung nach 18 Stunden.“

In ihrem Merkblatt schreiben Weil und Felix, daß die innerhalb $\frac{1}{2}$ Stunde eingetretene komplette Agglutination in Verdünnung 1 : 50 bis 1 : 100 als beweisend für Fleckfieber angesehen werden darf. Für die Frühdiagnose kann sogar schon die bei 1 : 25 stark positive Reaktion in spezifischem Sinne verwertet werden, wenn bei einer vorangegangenen Untersuchung die Reaktion bei 1 : 25 negativ ausgefallen war.

In Bestätigung der Untersuchungsergebnisse von Weil und Felix und der Nachprüfung durch die österreichischen Laboratorien (Salubritätskommission, Fuchs u. a.) macht Dietrich nach Untersuchung eines größeren Materials von Fleckfieber- und Kontrollseren die Einschränkung, alle innerhalb 2 Stunden bei 37 Grad erzielten positiven Agglutinationen über 1 : 100 erst als beweiskräftig für Fleckfieber anzusehen. Auch der positive Ausfall der Reaktion in einer Verdünnung des Serums von 1 : 100 läßt die Diagnose „Fleckfieber“ mit Wahrscheinlichkeit annehmen. Zu demselben Ergebnis kommen Epstein und Morawetz. Der Nachprüfung Dietrichs haben sich die meisten Untersucher später anschließen können. Um Fehlerquellen durch Auftreten unspezifischer Mitagglutinationen mit noch größerer Sicherheit auszuschließen, haben in der Folgezeit Oettinger, K. und St. Sterling, Wolff auf Grund ihrer Erfahrungen diese Bedingungen noch verschärft und sogar die positive Agglutination erst in Serumverdünnung 1 : 200 als beweiskräftig für die Diagnose des Fleckfiebers erachtet, da in systematischen Kontroll-Untersuchungen öfter, namentlich bei Paratyphuskranken, eine unspezifische, feinkörnige Ausflockung des Bazillus X19 bis zu den Verdünnungen 1 : 50 und 1 : 100 gefunden wurde, zumal wenn die Reaktion nach mehr als 2 Stunden abgelesen wurde. Diese geringfügigen Einschränkungen sollen nur die Sicherheit verschärfen, eine Beeinträchtigung erfährt die Methode dadurch in keiner Weise.

Fuchs, der schon frühzeitig über umfangreiche Erfahrungen mit der Weil-Felix-Reaktion berichtete und, wie Dietrich, die positive Reaktion mit dem Stamm X19 von 1 : 100 aufwärts als beweisend für Fleckfieber betrachtet, macht darauf aufmerksam, daß die Dichtigkeit der X19-Suspension von Wichtigkeit für den Ausfall der Reaktion ist, ebenso die Art der Weiterzüchtung der

Kultur. Es ist auch nach Csépai und Dietrich zweckmäßig, die Röhren nicht mit zu geringen Mengen Kochsalzlösung abzuspülen, da bei dem meist üppigen Wachstum des Proteus die Kulturabschwemmung sonst zu dicht wird und dadurch eine Hemmung des Agglutinationsphänomens vorgetäuscht wird. Deshalb empfiehlt Dietrich, die Röhren nicht mit 1,5, sondern mit 2 ccm Kochsalzlösung abzuspülen.

Um eine Verminderung der Agglutinabilität durch häufiges Überimpfen zu vermeiden, hielt sich Dietrich eine Anzahl frisch überimpfter 18stündiger Agarkulturen im Frigoapparat (etwa bei 12—14 Grad C) vorrätig. Noch nach mehrmonatigem Aufenthalt im Frigo enthielten die Kulturen vollagglutinable (in eiligen Fällen sofort, ohne Umzüchtung brauchbare) Bazillen, die sich gut weiterverimpfen ließen. Auch lebende Bazillenabschwemmungen konnten bis zu 14 Tagen im Eisschrank aufbewahrt werden, ohne daß ihre Agglutinierbarkeit für die Sera Fleckfieberkranker geschädigt wurde. Der von vielen Autoren erhobene Einwand, daß die X19-Kultur bei dem häufigen Überimpfen an Agglutinierbarkeit verliert (Fuchs, Otto, Dietrich, Schürer und Stern, Csépai, Schiff) ist inzwischen von Oettinger, Weil und Felix, Sachs, Wolff auf Nährbödenschäden oder andere agglutinationshemmende Einflüsse chemischer oder physikalischer Natur zurückgeführt worden.

Nach Martini ist nicht der positive Ausfall der Reaktion allein, sondern das Ansteigen des Titers für die Diagnose der frischen Erkrankung erforderlich, da in manchen Ländern (Polen, Balkan, Türkei) viele Menschen schon früher einmal Fleckfieber überstanden haben.

Orientierende Untersuchung mittels der mikroskopischen Methode wird von Kolle und Schloßberger neben der makroskopischen empfohlen, eine zunächst orientierende auf dem Objektträger von Mühlens und Stojanoff. Daß man auch sonst bei der Weil-Felix-Reaktion die allgemein gebräuchlichen Hilfsmethoden für die schnelle Diagnose benutzen wird, ist eine selbstverständliche Forderung der serologischen Untersuchungstechnik. Diehl empfiehlt zur Prüfung der X-Stämme Fleckfiebertrockensera, die in der Weise hergestellt werden, daß auf einen Streifen dicken, weißen Löschpapiers nebeneinander Tropfen von je 0,1 Serum gebracht werden, die bei 22° angetrocknet und dann zum Versuch in 9,9 ccm Kochsalzlösung durch zweistündiges Auslaugen bei 22° gelöst werden (Verdünnung 1 : 100). Gute Resultate wurden noch bei solchen angetrockneten Sera beobachtet, die 3 Monate alt waren.

Unter Berücksichtigung der bisher in der Literatur niedergelegten Ergebnisse und eigener umfangreicher Erfahrungen möchte ich zur Ausführung der Weil-Felix-Reaktion mit lebenden Bazillen die folgende Technik empfehlen:

Verwendung einer 16—18stündigen Agarkultur, deren Rasen, je nach der Größe des Röhrens mit 2—2,5 ccm Kochsalz abgeschwemmt wird. Von dieser Aufschwemmung wird 1 Tropfen zu je 1 ccm Serumverdünnung zugesetzt, die von 1 : 50 zu beginnen hat und mindestens bis 1 : 400 reicht. Ablesung des Resultats nach zweistündigem Aufenthalt der Röhren im Brutschrank. Als einwandfrei positiv ist nur die noch in Verdünnung 1 : 200 mit dem Auge oder einer Lupe erkennbare Agglutination zu bezeichnen; in den starken Serumkonzentrationen tritt gewöhnlich grobflockige Ausfällung ein. Nur dieser Titer ist für die serologische Diagnose des Fleckfiebers beweisend.

Agglutinationen in Verdünnung 1 : 50 und 1 : 100 sind als verdächtig zu bezeichnen. In diesen Fällen ist die Reaktion nach einigen Tagen zu wiederholen und aus dem Steigen oder Fallen des Titers die endgültige Diagnose zu stellen. Mehrmaliger negativer Ausfall der Reaktion schließt Fleckfieber nicht völlig aus, macht aber die Diagnose sehr unwahrscheinlich.

b) Die Benutzung abgetöteter X19-Bazillen zur Fleckfieberdiagnose.

Infolge der Agglutinabilitätsschwankungen der X19-Bazillen, die zwar immer auf Fehler der Nährbödenbereitung (Weil und Felix, Sachs) oder Schädigungen der Kultur (Wolff, Schiff, Weltmann und Seufferheld) zurückgeführt werden konnten, aber doch von fast allen Autoren wegen der oft „unübersehbaren äußeren Einflüsse“ (Schürer und Stern) als störend empfunden wurden, begannen verschiedene Autoren, nach Art des Fickerschen Typhusdiagnostikums eine Dauersuspension der X19-Bazillen zur Fleckfieberdiagnose herzustellen. Die Versuche Dietrichs mit Bazillen, die durch einstündiges Erhitzen auf 56 Grad oder durch Karbol- oder Formalinzusatz abgetötet wurden, eine haltbare Aufschwemmung zu erhalten, führten nicht zum Ziel. Derartig abgetötete Kulturabschwemmungen verloren ihre Agglutinierbarkeit fast völlig. Davon abweichende Ergebnisse erzielten Schürer und Stern, die durch Zusatz von 1%igem Formalin gut agglutinable Kulturen erhielten, allerdings die Resultate mikroskopisch ablesen, ferner Neuber, der durch Zusatz von 1%igem Phenol eine haltbare Abschwemmung erhielt. Lassen sich diese Suspensionen auch zur mikroskopischen Agglutination verwenden, so sind sie bei der makroskopischen Ablesung doch ungleich viel schlechter geeignet als die frischen Bazillen. Durch Konservierung mit 50%igem Alkohol sind Bien und Sonntag zu einem Dauerdiagnostikum gekommen, das nach meinen eigenen Untersuchungen über die agglutinationshemmenden Einflüsse auf die Weil-Felix-Reaktion den lebenden Bazillen nicht nachsteht und neuerdings auch von Weil empfohlen worden ist.

Finger und Kollert, sowie Reinhard fanden, daß sich gewisse Proteusstämmen, die nicht von Fleckfieberkranken stammten, zur Anstellung der Weil-Felixschen Reaktion noch besser eignen als X19-Bazillen, da sie auch durch Phenolzusatz nicht in ihrer Agglutinabilität beeinträchtigt werden. Frische Suspensionen dieser Stämme haben angeblich noch nach mehreren Monaten, gleich ob sie mit oder ohne Phenol versetzt waren, ihre volle Agglutinabilität bewahrt und sollen sich daher nach Reinhardt auch als Dauersuspensionen ebenso gut wie die erhitzten X19-Bazillen eignen.

Csépai, Sachs, Schiff haben unabhängig voneinander gefunden, daß die X19-Bazillen, die ihre Agglutinabilität durch Erwärmen auf 50—56 Grad fast ganz verlieren (Dietrich), wieder agglutinabel werden, wenn man die Erhitzung auf höhere Wärmegrade, mindestens auf 60 Grad fortsetzt. Sie konnten sodann zeigen, daß die Agglutinierbarkeit der erhitzten Bazillen auch durch Zugabe von 0,5%igem Phenol nicht mehr gestört wird, während die frische Kultur dadurch fast ganz unagglutinabel wird. Dasselbe trifft nach meinen Untersuchungen auch für Formalin und Sublimat zu.

Csépai nimmt an, daß durch mancherlei physikalische, chemische und biologische Einflüsse ein Hemmungskörper in der X19-Kultur frei wird, der ihre Agglutinierbarkeit herabzusetzen oder ganz aufzuheben vermag. Bei Erwärmen der Bazillen auf 50—56° wird er frei, bei weiterem Erwärmen auf 60° geht er wieder zugrunde; er ist also thermolabil.

Wird der Hemmungskörper durch Erhitzen einmal ausgeschaltet, so finden auch die chemischen Zusatzmittel (Phenol, Formalin, Sublimat) keinen Angriffspunkt und beeinträchtigen infolgedessen die Reaktion bei Benutzung der erhitzten Bazillen nicht mehr. Der Hemmungskörper Csépai läßt sich wohl eindeutig mit dem thermolabilen Rezeptor (Sachs) bzw. dem H-Rezeptor (Weil und Felix) identifizieren.

Auf diesem Wege wurden haltbare, in ihrer Agglutinabilität nicht schwankende Dauersuspensionen der X19-Bazillen gewonnen, deren Benutzung, auch unabhängig vom bakteriologischen Laboratorium, die serologische Fleckfieberdiagnose ermöglicht. Csépai hat seine Dauersuspension durch zweistündiges Erhitzen der Aufschwemmung im Wasserbad auf 62–63 Grad, Sachs durch einstündiges Erhitzen auf 80 Grad, Schiff durch 2–30 Minuten langes auf 100 Grad hergestellt. Die Agglutination mit den erhitzten Bazillen gleicht vollkommen der von Weil und Felix für die O-Form beschriebenen (Sachs); sie tritt stets langsamer ein als mit den frischen Bazillen, reicht aber im Endtiter meist bis zum doppelten, zuweilen vierfachen Titer des mit der nativen Aufschwemmung erreichten. Sachs bevorzugt nach einer neuen, gemeinsamen Untersuchung mit Schloßberger für die Herstellung seines Fleckfieberdiagnostikums X19-Kulturen, die durch „Vorherrschen oder alleinige Gegenwart der O-Form“ ausgezeichnet sind, weil nach ihren Feststellungen die erhitzten Aufschwemmungen der O-Form schneller als die der H-Form agglutiniert werden, im Endtiter aber kaum wesentlich differieren. Sachs und Schloßberger stellten ferner fest, daß durch Erhitzen auf 50–55 Grad die Agglutinabilität der O-Form weit weniger beeinflußt wird als die Agglutinabilität der H-Form bzw. der gewöhnlichen Bazillensuspension.

Zum Vergleich des Verhaltens lebender und erhitzter Bazillen sei auf die

10 Fleckfiebersera, ausstitriert mit frischen und erhitzten Bazillen.

Fleckfieber-serum	X 19 frisch			62°			80°			100°		
	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c
Nr. 853	3 200	6 400	12 800	1 600	6 400	25 600	1 600	6 400	6 400	1 600	6 400	25 000
" 886	3 200	6 400	12 800	800	6 400	12 800	1 600	6 400	6 400	1 600	6 400	12 800
" 925	400	400	400	100	400	800	100	400	400	50	400	800
" 969	100	200	400	100	400	800	100	400	400	50	200	1 600
" 937	400	400	400	200	400	1 600	100	400	400	100	400	1 600
" 1049	12 800	25 600	51 200	3 200	12 800	51 200	3 200	12 800	12 800	1 600	51 200	102 400 (!)
" 1098	400	400	400	400	800	1 600	400	800	800	400	1 600	1 600
" I	12 800	25 600	25 600	3 200	6 400	25 600	3 200	6 400	6 400	3 200	12 800	51 200
" II	1 600	3 200	6 400	1 600	3 200	6 400	800	1 600	1 600	3 200	6 400	25 600
" III	8 000	16 000	16 000	1 000	16 000	1 600	1 000	16 000	16 000	1 000	16 000	16 000

vorhergehende Tabelle aus meinen eigenen Untersuchungen verwiesen, in der die Agglutinationswerte nach 2 (a), 8 (b) und 24 (c) Stunden eingetragen sind, die an 10 verschiedenen Fleckfiebersera mit lebenden X19-Bazillen und den drei Dauersuspensionen nach Csépai, Sachs, Schiff gewonnen wurden. Die Dauersuspensionen wurden sämtlich so hergestellt, daß 18stündige Schrägagarkulturen mit je 2 cem 0,5% Phenol enthaltender physiologischer Kochsalzlösung abgospült und im Wasserbade auf die vorgeschriebenen Wärmegrade (62—63, 80 und 100 Grad) erhitzt wurden. Erhebliche Unterschiede in der Agglutinabilität der Dauersuspensionen treten nicht zutage, wenn die Erhitzung auf 62—63 Grad vorschriftsmäßig vorgenommen ist; denn erst bei 60 Grad kehrt die bei niederen Wärmegraden völlig verloren gegangene Agglutinabilität der X19-Bazillen wieder.

Csépai hat die erhitzten Bazillen-Suspensionen an 173 Nichtfleckfieber- und 144 Fleckfiebersera geprüft und spezifisch befunden, Schiff an 43 positiven und 55 negativen Seren, Sachs an 21 Fleckfieber- und 360 Kontrollseren mit dem Ergebnis, daß die erhitzten Bazillen dieselbe Spezifität aufwiesen wie die lebenden. Ich habe an einem Material von 144 Fleckfieberseren und 152 Kontrollseren während der Fleckfieberepidemie in Rumänien 1917/18 die praktische Verwertbarkeit der Dauersuspensionen nachgeprüft. Sämtliche Sera wurden mit lebenden und erhitzten Bazillen autitriert. Dabei erwiesen sich die erhitzten Aufschwemmungen Fleckfiebersera gegenüber empfindlicher, wenn man den Endtiter berücksichtigt, als die Aufschwemmung lebender Bazillen. Dasselbe ist aber auch der Fall gegenüber den Normal- oder Nebenagglutininen gewöhnlicher Sera.

Auch Sachs fand eine größere Empfindlichkeit der erhitzten Bazillen gegen unspezifische Sera, namentlich wenn der zur Fortzucht benutzte Agar nicht mit frischem Fleisch, sondern mit Fleischextrakt zubereitet war. Er fand unter 305 Kontrollsera 6, die in Verdünnung 1 : 50 und 4, die in Verdünnung 1 : 100 mit erhitzten Bazillen unspezifische Reaktionen gaben.

Die erhitzten Suspensionen sind mit einem Zusatz von 0,5%igem Phenol längere Zeit haltbar und in ihrer Agglutinabilität unverändert. Das ist ihr Vorteil gegenüber lebenden X19-Bazillen; ein geringer Nachteil ist ihre größere Empfindlichkeit gegen Sera, die nicht von Fleckfieberkranken stammen. Diese unspezifischen, feinen Ausflockungen sind aber, ob mit lebenden oder erhitzten Bazillen, stets inkomplett und dadurch von echter, kompletter, grobflockiger Fleckfieberagglutination leicht vom Erfahrenen zu unterscheiden. Überall wo ein bakteriologisches Laboratorium nicht zur Verfügung steht, ferner auch zur Kontrolle der frischen Kultur, die den oben erwähnten Agglutinabilitätschwankungen einmal ausgesetzt sein kann, darf die Ausführung der Weil-Felix-Reaktion mit einer durch Erhitzen hergestellten Dauersuspension empfohlen werden. Die anfangs von Weil und Felix dagegen erhobenen Bedenken sind heute nicht mehr stichhaltig. Umfangreiche Nachprüfungen der ersten Resultate von Csépai, Sachs, Schiff durch Werner und Leoneanu, Wilenko, Deszimirowics, Wolff, Csépai haben im wesentlichen übereinstimmende Ergebnisse gehabt.

Die Abschwemmungen erhitzter Bakterien sind nach der Herstellung auf ihre Agglutinabilität zu prüfen und können dann mehrere Wochen benutzt werden. Csépai hat 9 Monate hindurch dieselbe erhitzte X19-Suspension

benutzt, Sachs gibt an, daß sich seine erhitzte und karbolisierte Aufschwemmung noch nach einem halben Jahr als gut brauchbar erwies, während die entsprechende, gleich lange aufbewahrte Aufschwemmung lebender Bazillen ihre Agglutinabilität durch Fleckfieberserum vollständig verloren hatte; allerdings nicht für Kaninchen-Immunsrum. Auch Braun und Salomon konnten einen Unterschied zwischen Fleckfieberkranken- und künstlichem Infektionsserum neben anderen darin feststellen, daß die auf 80 Grad erhitzten X-Stämme vom künstlichen Infektionsserum schwächer als lebende und auf 56 Grad erhitzte Bazillen agglutiniert wurden, während sich das Fleckfieberkranken-serum umgekehrt verhielt. Csépai war ebenfalls schon zu dem Ergebnis gekommen, daß durch das Erhitzen der Proteussuspension auf verschiedene Temperaturen ihre Agglutinierbarkeit nur gegenüber Fleckfieberserum beeinflußt wird, hingegen nicht wesentlich gegenüber Proteus-Immunsrum. Auch er schließt daraus, daß „die Proteusagglutination mit Fleckfieberserum und mit agglutinierendem Proteus-Immunsrum keine analogen Erscheinungen sind“. Ebensowenig wird die Agglutinierbarkeit der frischen Suspension durch Phenol gegenüber Proteus-Immunsrum herabgesetzt.

Natürlich soll bei der Weil-Felix-Reaktion wie bei jedem anderen biologischen Verfahren mit ausreichenden Kontrollen gearbeitet werden, gleich ob frische oder erhitzte Bazillensuspensionen benutzt werden. Eine Kontrolle mit einem sicheren Fleckfieberserum bzw., wenn nicht vorhanden, O-Immunsrum, ist unerlässlich, besonders in Hinsicht auf die auch in einem Friedenslaboratorium einmal in die Erscheinung tretende Agglutinabilitätsschwankung der lebenden X19-Kultur. Die Kontrolle mit einem spezifischen, sicher agglutininhaltigen Serum kann, wenn ein solches nicht vorhanden ist, durch die Benutzung der auf mindestens 60 Grad erhitzten oder auch von Karbolsäureagar gezüchteten Bazillen ersetzt oder ergänzt werden, da, wie von Sachs und Braun gezeigt wurde, die so behandelten Bazillen nur noch die spezifischen Rezeptoren enthalten. Die Kontrollen sind heute um so wichtiger, als Fleckfieberfälle in Deutschland und den anderen Ländern mit Ausnahme Rußlands und den Balkanstaaten dank der Festigung unserer hygienischen Maßnahmen wieder zu den Seltenheiten gehören und Neuerkrankungen aus epidemiologischen Gründen stets eine alarmierende Bedeutung gewinnen.

VI. Fehlerquellen der Weil-Felix-Reaktion.

So einfach die Anstellung der Agglutinationsreaktion mit dem Bazillus X19 ist und so eindeutig die Resultate der kompletten Agglutination in ausgesprochenen Fleckfieberfällen sind, so ist eine gewisse Kritik bei der Bewertung dieser biologischen Reaktion doch unerlässlich. Auch die Weil-Felixsche Reaktion darf nur als ein einzelnes Symptom im Zusammenhang mit der Klinik geschätzt werden, allerdings als ein sehr zuverlässiges und nur selten versagendes. Immerhin bedarf die Ansicht Oettingers, wonach die positive Reaktion stets Fleckfieber anzeigt, die negative aber ausschließt, einer gewissen Einschränkung.

a) Versagen der Weil-Felix-Reaktion bei Fleckfieber.

Über völliges Fehlen der X19-Agglutination berichten Weil und Felix unter 185 Fleckfieberseren in einem einzigen Fall, Schürer und Stern in zwei

klinisch sicheren Fällen, von denen der eine bei mehrfacher Untersuchung während des Fieberstadiums, der andere während der Rekonvaleszenz stets negative Weil-Felix-Reaktion aufwies. Bei ihren anderen 56 Fällen war die Reaktion stets vorhanden oder wenigstens in den starken Serumkonzentrationen nachweisbar. Auch Dadej und Krahelska sahen in zwei klinisch sicheren Fleckfieberfällen die Reaktion ausbleiben, während sie in den übrigen 63 Fällen ihrer Beobachtung eintrat. Mühlens und Stojanoff fanden mit einer Ausnahme in allen klinisch sicheren Fleckfieberfällen die Weil-Felix-Reaktion positiv. S. Rosenberg teilt einen typischen Fleckfieberfall mit, der während des Fiebers und in der Rekonvaleszenz mehrmals untersucht wurde und dauernd negative Weil-Felix-Reaktion hatte, ferner einen atypisch verlaufenen Fall, bei dem die Diagnose auf Fleckfieber nur infolge des hohen X19-Titers gestellt werden konnte. Über atypisch verlaufene Fleckfieberfälle, teils ohne Exanthem, teils ohne die charakteristische Fieberkurve, bei denen die Diagnose im Verlauf der Epidemie nur durch die positive Weil-Felix-Reaktion sichergestellt wurde, berichten ferner Fuchs, Mühlens und Stojanoff, Csépai, Perls, Popper u. a. Ich selbst habe zwei sichere Fleckfieberfälle, einen in Rumänien, einen in Berlin gesehen, bei denen bei mehrfacher Untersuchung des Blutserums Agglutinine gegen den Bazillus X19 stets vermißt wurden. Schließlich gehören hierher wohl auch die von Löwy mitgeteilten 15 Fleckfieberfälle einer zusammengehörigen Epidemie, bei denen niemals Titerwerte von 1 : 100 erreicht wurden. Auf die von Weil an diese Mitteilung angeknüpfte Polemik, in der die Echtheit dieser Fälle in Frage gezogen wird, sei hingewiesen. Auch aus den Angaben anderer Autoren, nach denen die Weil-Felix-Reaktion nicht immer in 100% der untersuchten Fälle positiv war (bei Dietrich, Oettinger, Souceck in 100%, Kolle und Schloßberger in 95%, Schürer und Stern in 96%, Fuchs in 94%, Gergely in 93,75% in der 1. Woche, 99,4% in der 2. Woche, Mühlens und Stojanoff in fast 100% usw.) darf geschlossen werden, daß von ihnen einzelne Fleckfieberfälle beobachtet sind, die die Reaktion vermissen ließen. Sind diese Versager auch recht gering, so darf die Tatsache doch nicht unberücksichtigt bleiben, da sie wie bei anderen biologischen Prüfungen (Wassermannsche, Widalsche Reaktion) zum Ausdruck bringt, daß eine dauernd negative Serumreaktion die Krankheit nicht völlig ausschließt, eine in ausreichender Breite positive Reaktion hingegen Fleckfieber mit Sicherheit anzeigt.

b) Hemmungsphänomene des Serums.

Wie bei anderen Reaktionen ist auch bei der Weil-Felix-Reaktion häufiger in höheren Serumkonzentrationen des frischen Serums Hemmung der Agglutination beobachtet worden (Neisser-Wechsbergsches Phänomen). Darüber berichten Fuchs, Dietrich, Felix. Auch Csépai beobachtete diese Agglutinationshemmung, und zwar besonders häufig um die dritte Woche der Fleckfiebererkrankung. Diese hemmenden Stoffe des Serums sind nicht zu verwechseln mit dem Hemmungskörper des Proteusagglutinogens, den derselbe Autor beschrieben hat. Wenn man anstatt der lebenden die auf 60–100 Grad erhitzten Bazillen zur Reaktion benutzt, so sind nach Csépai auch die agglutinationshemmenden Stoffe des Serums nicht nachweisbar, d. h. die Reaktion ist dann auch in den niederen Verdünnungen 1 : 25 und 1 : 50 positiv. Auch

bei Fleckfieberseren, die selbst stark agglutinieren und an sich keine hemmende Wirkung ausüben, konnte von ihm durch Zugabe eines hemmenden Fleckfieberserums das Agglutinationsvermögen gänzlich aufgehoben werden; hingegen nicht bei agglutinierendem Proteusimmunserum. Auch unter 20 Normalsera fand Csépai 12, die, einem agglutinierenden Fleckfieberserum in einer Konzentration von 1 : 25 beigegeben, die agglutinierende Wirkung des Fleckfieberserums gegenüber lebenden X19-Bazillen aufhoben; hingegen wieder nicht die agglutinierende Wirkung des Proteus-Immunsersums, auch nicht die der Typhus- und Dysenterie-Immunsera gegenüber den homologen Bazillen.

Diese hemmenden Stoffe des Serums sind sehr thermolabil, sie gehen schon durch Erwärmen auf 45° zugrunde; der Hemmungskörper des Proteusagglutinogens erst bei 50—56°. Csépai erklärt diesen Vorgang so, daß die hemmende Substanz des Serums den Hemmungskörper der lebenden Proteusbazillen freimacht (aktiviert), ähnlich wie es thermische Einflüsse (Erwärmen der Suspension auf 50—56°) oder chemische (Phenol, Sublimat, Formalin) tun. Zu diesen Einflüssen treten also noch die biologischen hemmender Fleckfiebersera hinzu. Da der Hemmungskörper der X19-Bazillen bei 60° zerstört wird, so ist es erklärlich, warum die hemmenden Sera mit erhitzten Suspensionen niemals das Hemmungsphänomen zeigen. Der Aktivator des Serums findet dann keinen Angriffspunkt in den Bazillenleibern; ebenso hört seine Wirkung von alleine in stärkeren Verdünnungen des Serums auf.

Hamburger und Bauch, Csépai, Jakobitz haben festgestellt, daß die Agglutinine des Fleckfieberkrankenserums thermolabil sind; auch Braun und Salomon fanden, daß die meisten Fleckfiebersera schon durch einstündige Erhitzung auf 56 Grad erheblich an Wirksamkeit verlieren. Sie zeigten ferner, daß diese Sera zwar das Vermögen verloren haben, die X19-Bazillen auszuflocken, wohl aber noch die Fähigkeit besitzen, sie zu binden. Die erhitzten Sera haben also die Eigenschaften agglutinoidhaltiger Sera, d. h. sie agglutinieren die Bakterien nicht mehr, wohl aber verbinden sie sich im Absättigungsversuch mit dem Agglutinogen der Bakterien und verhindern diese, von unerhitztem, also aktivem Fleckfieberserum agglutiniert zu werden. Sachs und Schloßberger beobachteten nach 1/2stündigem Erhitzen der Fleckfiebersera auf 60 Grad nicht selten eine Überschußhemmung (Paragglutinoidzone) derart, daß größere Mengen des erhitzten Serums nicht agglutinierten, während kleinere noch Agglutination zeigten. Bei weiterem Erhitzen auf 65 Grad ging die Agglutinationswirkung des Serums völlig zugrunde. Diese Hemmungszonen sind nach Sachs und Schloßberger streng zu trennen von dem Hemmungsphänomen bei der Weil-Felix-Reaktion, das Csépai u. a. an frischen Seren beschrieben haben. Im Gegensatz zu dem Hemmungsphänomen des frischen Serums erscheinen nämlich die Paragglutinoidzonen (Sachs und Schloßberger) gerade erst nach dem Erwärmen des Serums auf 60 Grad. Sie machen sich ferner gegenüber lebenden und erhitzten Bazillen in gleicher Weise geltend, während das Hemmungsphänomen des frischen Serums nach Csépai nur bei Verwendung lebender, nicht bei Verwendung erhitzter Bazillen zum Ausdruck kommt.

c) Auftreten der X19-Agglutination im Serum Nichtfleckfieberkranker (unspezifische Reaktionen).

Die Spezifität der Weil-Felix-Reaktion bzw. ihr Gebundensein an das Serum Fleckfieberkranker, hat naturgemäß seit den ersten Veröffentlichungen

von Weil und Felix im Vordergrunde der Nachprüfungen gestanden. Es darf gleich vorweg genommen werden, daß sich die Reaktion als durchaus spezifisch für Fleckfieber erwiesen hat, wenn auch die Bedingungen, die an ihren positiven Ausfall gestellt werden, je nach den Ansprüchen der einzelnen Beobachter in geringen Grenzen wechseln und mit zunehmender Erfahrung immer mehr verschärft sind. Man wird gut tun, erst die innerhalb zweier Stunden eingetretene Ausflockung von 1 : 200 an als beweisend für Fleckfieber anzusehen, um nicht gelegentlich Fehldiagnosen auf Grund eines zweifelhaften serologischen Resultates zu veranlassen. Schon in ihren ersten Arbeiten geben Weil und Felix an, daß in 10—12% der Normalsera in der Serumverdünnung 1 : 25 Agglutinationen mit dem Stamm X2 beobachtet werden; mit dem Stamm X19, der ungleich viel feiner und spezifischer reagierte, verminderte sich die Zahl der Normalagglutinationen unter 324 Sera, darunter 89 von Typhuskranken, 98 von anderen Kranken, 136 von Gesunden auf 7%. In der Verdünnung 1 : 50 sahen Weil und Felix mit dem Stamm X19 nie eine positive Reaktion bei Kontrollseren, die von anderen Kranken stammten. Hingegen berichten sie von einem Gesunden, dessen Serum in Verdünnung 1 : 200 eine starke Ausflockung mit dem Bazillus X19 gab. Dietrich sah unter 100 Kontrollsera je einmal bei 1 : 50 und 1 : 100 unspezifische Reaktionen, Fuchs unter 81 Kontrollen 4mal bei 1 : 50, Mühlens und Stojanoff bei Rekurrenskranken 2mal schwach positive Reaktion bis 1 : 100. Bei einem ätiologisch unklaren Fall, der als Typhoid bezeichnet wurde, sah Anders positive Weil-Felix-Reaktion bis 1 : 200, Widal bis 1 : 1000. Während die Widal'sche Reaktion später verschwand, war die Weil-Felix-Reaktion noch am 52. Krankheitstage bis 1 : 200 positiv. Arnstein sah einmal bei Grippe, einmal bei Typhus abdominalis geringe Ausflockung bei 1 : 100, Dienes in 3 Fällen von Typhus und Paratyphus (unter 900 Kontrollfällen), Gergely fand unter 73 Kontrollseren 8mal Agglutination in Verdünnung 1 : 25 und je einmal in Verdünnung 1 : 50 und 1 : 100, Jakobitz 1mal bei einem Fall von tuberkulöser Pleuritis positive Weil-Felix-Reaktion, wo Fleckfieber bestimmt nicht in Frage kam. S. Rosenberg fand zweimal bei Paratyphus B, dreimal bei Ruhrkranken positive Weil-Felix-Reaktion in Verdünnung 1 : 200, Much und Soucek bei 2 nicht als Fleckfieber, sondern als Proteusinfektion gedeuteten Fällen hohe Weil-Felix-Reaktion, „allerdings nicht in der für Fleckfieber typischen Ausflockung.“ Salpeter und Schmitz fanden bei zahlreichen Kontrollseren von Gesunden, Masern-, Scharlach-, Variola-, Typhuskranken, ferner von Pneumonikern und Tuberkulösen stammenden Seren nie positive Weil-Felix-Reaktion, desgleichen nie Kolle und Schloßberger sowie Starckenstein in Verdünnung 1 : 50; auch Schürer und Stern bei Kontrollseren nie in Verdünnung 1 : 50, hingegen 4mal bei 1 : 25. St. Sterling und K. Sterling sahen bei 2 Fällen von Abdominaltyphus positive Agglutination bei 1 : 200 unter 128 Kontrollseren, Vitecek sah nur bei 1 : 25 in 8,43% der untersuchten Kontrollsera Ausflockung, Zlocisti beobachtete unter den in seinem Lazarett in Konstantinopel untersuchten Nichtfleckfieberseren nie in einer höheren Verdünnung als 1 : 50 eine Ausflockung des Bazillus X19. Bei Wolhynischem Fieber fanden Jungmann und Kuczynski wiederholt eine positive Weil-Felix-Reaktion bis zur Verdünnung 1 : 200, die längere Zeit hindurch bestehen blieb, und schließen auch daraus auf eine

aus der Ähnlichkeit der Rickettsienbefunde von ihnen schon hergeleitete systematische Verwandtschaft der beiden Krankheiten. So starke Reaktionen, daß daraus eine erhebliche Fehlerquelle für die serologische Fleckfieberdiagnostik entstehen könnte, wurden indessen bei der Febris wolhynica nicht beobachtet. Ausführlicher seien noch die Angaben von Oettinger wiedergegeben, der sich sehr eingehend mit der Praxis der Weil-Felix-Reaktion beschäftigte.

Von 336 Kontrollseren Oettingers zeigten 210 in der Verdünnung 1 : 25 keine Agglutination, (62,5⁰/₀). Bei 1 : 25 positiv, 1 : 50 aber negativ waren 93. Von den verbleibenden 33 Proben ergaben 25 deutliche Agglutination bei 1 : 50, aber keine Spur bei 1 : 100; 4 mal war die Agglutination bei 1 : 100 schwach, während in 4 Fällen bei 1 : 100 noch deutliche Agglutination vorhanden war. In diesen 8 Fällen war die Agglutination bei 1 : 100 feinkörnig, in 7 davon auch bei 1 : 50 und 1 : 25; in einem aber war sie bei 1 : 50 grobflockig, außerdem noch bei 5 anderen Kontrollseren in der Verdünnung 1 : 25. Bei 6 untersuchten Fällen von Fünftagefieber fiel die Reaktion 4 mal völlig negativ aus, 1 mal war schwache Agglutination bei 1 : 25 vorhanden, 1 mal war sie bei 1 : 25 und 1 : 50 kräftig, bei 1 : 100 noch deutlich, bei 1 : 200 negativ.

Über einen interessanten Fall von Proteus-X19-Mischinfektion und Paratyphus A berichten Weltmann und Molitor. Bei einem Paratyphus-A-Kranken (Bazillen im Stuhl) konnte 2 mal aus dem Blut mittels Gallekultur ein Proteusbazillus gezüchtet werden, der serologisch und kulturell mit dem Bazillus X19 vollkommen übereinstimmte. Mischinfektion mit Fleckfieber wird wegen des klinischen Befundes abgelehnt und aus serologischen Gründen, da sich das Patientenserum genau wie X19-Immuneserum verhielt, also grobflockige Agglutination „mit dem eigenen Stamm und dem Bazillus X19 zeigte, die O-Form nicht und die saprophytischen Proteusstämme der Gruppe III (Weil und Felix) bis zur Titergrenze“ zusammenballte. Ferner erwiesen sich die Agglutinine des Patientensersums als thermostabil, d. h. sie widerstanden der Einwirkung einer Temperatur von 56—60 Grad, bei der die Agglutinine des Fleckfiebersersums zugrunde gehen. Dies ist der einzige Fall, bei dem im strömenden Blut eines Nichtfleckfieberkranken X19-Bazillen nachgewiesen werden konnten, wenn man von den zweifelhaften Befunden von Dienes absieht.

Prausnitz teilt neuerdings einen Fall bei einem 14 Monate alten Kinde mit, bei dem die Weil-Felix-Reaktion stark positiv war, Fleckfieber aber mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte. Das Kind war seit 3 Monaten in der Universitäts-Kinderklinik Breslau in Behandlung. Es handelte sich wahrscheinlich um eine Proteus-Infektion; es gelang aber nur, aus dem Urin einen Proteuskeim zu isolieren, der durch das homologe Krankenserum nicht agglutiniert wurde. Durch einstündige Erhitzung des Krankensersums auf 56 Grad wurde das Agglutinationsvermögen nicht beeinträchtigt. Das Krankenserum verhielt sich also, analog dem Fall von Weltmann und Molitor, ebenso wie das künstliche Immuneserum, nicht wie Fleckfieberserum.

Von 239 Personen aus der direkten Umgebung Fleckfieberkranker wiesen nach Felix — es handelte sich um eine unter Quarantäne gestellte Arbeiterabteilung von 234 russischen Kriegsgefangenen, von denen 20 an Fleckfieber erkrankt waren — außer 16 Fällen, welche die bei Normalen vorkommende

Reaktion in Verdünnung 1 : 25 zeigten, weitere 14 Sera spezifische und nach einigen Tagen abklingende Agglutinationen auf (11 Sera bis 1 : 50, 1 bis 1 : 100, 2 bis 1 : 200), wie sie sonst nur bei Fleckfieberkranken oder Rekonvaleszenten beobachtet wurden. Auch Dienes berichtet über solche Reaktionen. Hingegen fanden Schürer und Stern bei Umgebungsuntersuchungen an Schwestern und Krankenwärtern, die monatelang Fleckfieberkranke gepflegt hatten, ferner bei unklaren Krankheitsfällen, die im engen Kontakt mit Fleckfieberkranken gewesen waren und eventuell als atypische oder rudimentäre Krankheitsfälle angesehen werden konnten, nie eine positive Weil-Felix-Reaktion. Oettinger fand bei Umgebungsuntersuchungen nur einmal bei 1 : 25 und 1 : 50 grobflockige, bei 1 : 100 feinkörnige Agglutination, während die Mehrzahl der untersuchten Sera nicht agglutinierten. Schürer und Stern neigen infolge ihrer negativen Befunde der Ansicht von Jürgens zu, daß rudimentär ausgebildete Krankheitsformen und latente Infekte beim Fleckfieber nicht vorkommen oder recht selten sind.

Bei einer Kontrolluntersuchung in Rumänien fand ich unter 152 verschiedenen Seren nach zweistündigem Aufenthalt der Röhrechen im Brutofen 4, nach achtstündigem 6, nach 24stündigem 21 unspezifische Agglutinationen bis zur Verdünnung 1 : 100 oder darüber. Der Titerwert von 1 : 200, der erst als beweiskräftig für Fleckfieber galt, wurde nach zweistündigem Aufenthalt der Röhrechen im Brutschrank mit der frischen Bazillensuspension keimlos, mit der erhitzten hingegen zweimal erreicht, die sich überhaupt als empfindlicher spezifischen und unspezifischen Seren gegenüber erwies.

Es fiel damals auf, daß an den unspezifischen Agglutinationen besonders die Sera Paratyphuskranker beteiligt sind. Da eine ähnliche Beobachtung schon vorher von Tschipeff und Fürst und von Popoff sowie von Hornemann (mündliche Mitteilung) gemacht war, wurden die Paratyphusfälle von mir noch einmal besonders daraufhin untersucht. Von 30 Fällen (19 Paratyphus B, 11 Paratyphus A), bei denen der Bazillennachweis im Blut mittels Gallenreicherung gelungen war, zeigten:

	mit der frischen X19-Suspension	mit der erhitzten
nach 2 Stunden	4	5
„ 8 „	5	9
„ 24 „	9	13

eine unspezifische Agglutination in Verdünnung 1 : 100 oder darüber. Auch hier wurde der für Fleckfieber als beweiskräftig angesehene Titerwert von 1 : 200 nach 2 Stunden mit der frischen Bazillenabschwemmung in keinem Fall erreicht, mit der erhitzten in 2 Fällen. Bei längerem Stehenlassen der Röhrechen (8 und 24 Stunden) traten sowohl mit der frischen wie mit der erhitzten Suspension häufiger Nachagglutinationen ein, die allerdings stets den Charakter einer sehr feinen und inkompletten Reaktion, auch in den stärksten Serumkonzentrationen, trugen, aber doch öfter nach 24 Stunden Werte von 1 : 400, einmal sogar 1 : 800 erreichten.

Da auch von anderen diese unspezifischen Reaktionen bei Paratyphus beobachtet sind, so nach einer neueren Mitteilung in zwei Fällen von Rosenberg, muß auf diese Tatsache besonders hingewiesen werden. Dabei fiel mir auf, ebenso wie Popoff, dessen ablehnender Standpunkt hinsichtlich der

allgemeinen Bedeutung der Agglutinationsreaktionen bei typhösen Erkrankungen mit Recht die Kritik herausgefordert hat (Elkeles), daß die unspezifischen Reaktionen öfter bei Paratyphus B als bei A vorkommen. Es wäre denkbar, daß die größere Ähnlichkeit im kulturellen Verhalten der Proteusbazillen mit dem Typus B der Paratyphusbazillen (siehe die Ausführungen und Tabelle auf S. 553) auch die Ursache dafür ist, daß beim Paratyphus B häufiger Nebenagglutinine für den Bazillus X19 auftreten als beim Typhus und Paratyphus A.

Zur Ausschaltung dieser Fehlerquelle ist es erforderlich, auch bei der Bewertung der serologischen Fleckfieberdiagnose Kritik walten zu lassen, insbesondere die Agglutination des Bazillus X19 nur dann als beweisend für Fleckfieber anzusehen, wenn die Reaktion in Form kompletter Ausflockung mindestens bis zum Titer 1:200 nach längstens 2–3 Stunden reicht. Niedrigere Agglutination (1:50 bis 1:100 nach 2 Stunden) ist nicht beweisend, ihre diagnostische Bedeutung darf aber deshalb nicht unterschätzt werden, weil derartige Agglutinationstiter bei Nichtfleckfieberkranken immerhin selten sind. In allen zweifelhaften Fällen ist die Reaktion zu wiederholen.

d) Auftreten der Gruber-Widalschen Reaktion und anderer Agglutinationsreaktionen beim Fleckfieber („polyagglutinatorisches Verhalten“ des Fleckfieberserums).

Die Bedeutung einer Fehlerquelle kann auch die Tatsache gewinnen, daß die Sera Fleckfieberkranker nicht selten eine positive Gruber-Widalsche Reaktion zeigen. Weil und Späth, Späth, Walko und andere haben auf Grund ihrer ersten Erfahrungen in Galizien, wo Bauchtyphus und Fleckfieber nebeneinander unter einem ähnlichen Krankheitsbilde verliefen, die von den Klinikern allgemein als Fleckfieber diagnostizierten Fälle als Typhus oder Paratyphus gedeutet, zumal sie in vielen Fällen eine positive Gruber-Widalsche Reaktion fanden. In einigen Fällen konnte auch durch den bakteriologischen Nachweis der Typhusbazillen und den charakteristischen pathologisch-anatomischen Obduktionsbefund die Diagnose des Unterleibstypus bestätigt werden. Ähnliche Beobachtungen machten Gins und Seligmann in Polen. Die einseitige Stellungnahme Späths, wonach der Typhus in Galizien meist unter dem Bilde des Fleckfiebers verlaufen ist, bzw. „daß auf dem galizischen Kriegsschauplatz kein einziger Fall von Fleckfieber vorgekommen ist“, eine Ansicht, die Roßberger und Friedberger dazu geführt hat, die ätiologische Einheit des Fleckfiebers überhaupt zu leugnen, ist von Kaup bald danach eingehend widerlegt worden. Die Autoren kannten eben damals das Fleckfieber noch nicht genügend und besaßen vor allen Dingen noch nicht das Hilfsmittel der Weil-Felix-Reaktion, mittels deren sich die Differentialdiagnose in schwierigen Fällen alleine stellen läßt. Daß aber das Auftreten der Gruber-Widalschen Reaktion infolge der zahlreichen Schutzimpfungen während des Krieges differentialdiagnostisch nicht, wenigstens nicht in positivem Sinne für das Vorliegen einer Neuerkrankung an Typhus zu verwerthen ist, haben gerade Weil und Felix in einer späteren ausführlichen Untersuchung über die Beziehungen der Gruber-Widalschen Reaktion zum Fleckfieber nachgewiesen. Sie konnten einmal zeigen, daß während des Fleckfiebers nur bei Typhus-Schutzgeimpften bzw. solchen Menschen, die früher

Typhus durchgemacht hatten, ein Ansteigen oder Wiederauftreten der Gruber-Widalschen Reaktion zu beobachten ist, aber nie bei Ungeimpften oder Kindern, die aus einer sicher typhusfreien Gegend stammen; zu ganz ähnlichen Ergebnissen kamen Mühlens und Stojanoff, Meinicke, Cancik, Croner, Koehler, Zlocisti, Elkeles, Loewenhardt, Sampietro. Zweitens erbrachten Weil und Felix den Nachweis, daß auch andere fieberhafte Erkrankungen der verschiedensten Art einen erloschenen Gruber-Widal wieder manifest machen können; durch die Untersuchungen von Conradi und Bieling, Fleckseder, Kirstein ist dieses Ergebnis für Fieber verschiedenster Art experimentell bestätigt worden. Nach Conradi und Bieling wird die Reaktivierung der im Organismus durch einen vorausgegangenen Immunisierungsprozeß gebildeten spezifischen Agglutinine durch einen andersartigen (unspezifischen) Infektionserreger als „anamnestische Serumreaktion“, nach Zlocisti als „Reagglutination“ bezeichnet.

Ist die Diagnose „Fleckfieber“ durch den positiven Ausfall der unter Berücksichtigung aller Fehlerquellen ausgeführten und bewerteten Weil-Felix-Reaktion gesichert, so kann eine Irreführung durch gleichzeitiges Auftreten der Gruber-Widalschen Reaktion nicht mehr erfolgen; denn die Ausschwemmung der Typhusagglutinine ist nicht für Fleckfieber charakteristisch, sondern tritt auch bei anderem Fieber ein. Die X19-Agglutination zeigt hingegen in spezifischer Weise das Vorliegen des Fleckfiebers an, während die bakteriologische Typhusdiagnose in erster Linie durch den Bazillenbefund gestützt werden muß. Es liegt in der Natur der Sache, daß die Diagnose der Mischinfektion, zumal zweier verschiedener typhöser Infektionen, dem klinischen und bakteriologischen Diagnostiker Schwierigkeiten bereiten muß. Man wird in dieser Hinsicht den Worten Zlocistis, der die Beziehungen der Gruber-Widalschen Reaktion zum Fleckfieber und zur Weil-Felix-Reaktion ausführlich bearbeitet hat, zustimmen können:

„Nach dem Stande der Dinge ist in differentieller Beziehung als Typhus zu bezeichnen der Fall, bei dem Typhusbazillen gefunden werden, als Fleckfieber der Fall, bei dem die bakteriologische, wiederholte Untersuchung kein positives Ergebnis hatte, dagegen die Weil-Felix-Reaktion positiv ist und in ihrer charakteristischen Kurve verläuft. Damit ist aber auch zugleich für die in die volle Breite subjektiver Willkür gestellte Frage nach dem Vorhandensein von Mischinfektionen ein Richtungsweiser gegeben: Mischinfektion von Typhus und Fleckfieber liegt mit Bestimmtheit vor, wenn bakteriologisch Typhusbazillen gefunden und wenn im gleiche Falle (unter Berücksichtigung aller Fehlerquellen) die spezifische Weil-Felix-Reaktion in steigender und fallender Titerhöhe positiv ist“.

In normalen Zeiten, in denen die Bevölkerung nicht gegen Typhus durch vorausgegangene Erkrankung oder Impfung immunisiert ist, wird auch eine positive und steigende Widalreaktion allein bei dauernd negativem Weil-Felix im Sinne einer Typhusinfektion zu verwenden sein, da der Bazillennachweis nicht immer gelingt. In gleicher Richtung bewegen sich auch die Ausführungen von Elkeles, zugleich eine Widerlegung der von Popoff ausgesprochenen Ansicht, daß die Widal- und Weil-Felix-Reaktion zur Diagnosestellung der typhösen Erkrankungen seit den Typhus-Schutzimpfungen

nicht mehr zu verwerten sind. Für den in der Fleckfieberdiagnostik erfahrenen Untersucher bietet die bakteriologisch-serologische Differentialdiagnose keine Schwierigkeiten, da nach dem übereinstimmenden Urteil aller übrigen Autoren die praktische Spezifität der Weil-Felix-Reaktion erwiesen ist.

Unter Spezifität verstehen wir in diesem Zusammenhang die aus den Erfahrungstatsachen hergeleitete Erscheinung der konstant nur bei Fleckfieber vorkommenden kompletten X19-Agglutination; in diesem Sinne ist die Weil-Felix-Reaktion vielleicht die am meisten spezifische Serumreaktion, die wir kennen. Daher scheint mir der Streit von Weil und Epstein um die theoretische Fassung des Spezifitätsbegriffes in diesem Fall belanglos; die Tatsache der „praktischen Spezifität“ der Weil-Felix-Reaktion wird von keinem geleugnet werden.

Die unspezifische Reaktivierung der Typhusagglutinine beim Fleckfieber ebenso wie bei anderen fieberhaften Infektionskrankheiten ist nicht zu bestreiten, während die Reaktivierung der X19-Agglutinine durch neue fieberhafte Erkrankungen, von Mühlens und Stojanoff analog dem Wiederauftreten der Gruber-Widalschen Reaktion vermutet, von Arnstein bis zu niederen Titerhöhen beschrieben, von Zlocisti und Felix aber entschieden in Abrede gestellt ist. Zlocisti drückt dieses differente Verhalten des Fleckfieber- und Typhusserums plastisch mit den Worten aus: „Es bleibt eben ein erheblicher Gegensatz zwischen der Labilität und der Bereitschaft auf mancherlei Anstoß auszuschiagen beim Widal und der Selbstbehauptung der Weil-Felix-Reaktionskurve, die die strengste Spezifität ist.“

Auch ich habe ein Wiederaufflammen der Weil-Felix-Reaktion bei Fleckfiebergenesenen, die eine neue fieberhafte Infektionskrankheit durchmachten, zu höheren Titerwerten nicht beobachtet (vgl. auch die vorn wiedergegebenen Fieberkurven). Darin liegt eine Besonderheit der Weil-Felixschen Reaktion, die wohl mit der physikalisch-chemischen Veränderung des Blutserums während des Fleckfiebers in Beziehung zu bringen ist.

Die „Selbstbehauptung der Weil-Felix-Reaktionskurve“ ist freilich strengste Spezifität im praktischen Sinne, sie ist aber zugleich der Ausdruck dafür, daß die Blutveränderung, gleich ob wir sie auf immun-biologische oder chemisch-physikalische Vorgänge beziehen, nur während der Fleckfieberinfektion zutage tritt, und dadurch charakteristisch unterschieden von der Spezifität der reinen Immunreaktionen. Die Typhusagglutinine sind Reaktionskörper, hervorgerufen durch den Reiz der homologen Bazillen; sie können im Sinne der Seitenkettentheorie als einmal vorhanden Rezeptoren jederzeit wieder ausgeschwemmt und auch durch unspezifische Reize vermehrt werden, die eine Beschleunigung der Stoffwechselforgänge, wie sie im Fieber auftritt, herbeiführen. Die „Fleckfieberagglutinine“ hingegen sind in diesem Sinne keine Immunagglutinine gegen Bazillus X19, sondern vielmehr der Ausdruck einer mit dem Fleckfieber einhergehenden Blutveränderung, die nur so lange anhält wie das Fleckfieber selbst, darum in annähernd 100% während der Krankheit positiv ist, freilich auch nicht durch andersartige Prozesse analog der Gruber-Widalschen Reaktion wieder hervorgerufen werden kann. Gerade die von Zlocisti gegenübergestellten Unterschiede im Verhalten der Gruber-Widal- und Weil-Felix-Reaktion sprechen dafür, daß es sich bei der letzteren nicht um eine serologische Reaktion zwischen Antigen und Antikörper handelt,

die im gewöhnlichen Sinne der Seitenkettentheorie zu deuten ist, sondern um eine an die Zeit der Krankheit selbst gebundene chemisch-physikalische Veränderung des Blutserums.

Das „polyagglutinatorische Verhalten“ des Fleckfieberserums (Weltmann) oder „koagglutinatorische“ (Werner und Leoneanu), das von Felix bestritten wird, ist in diesem Zusammenhang zu nennen. Wenn auch die Mehrzahl der Untersucher heute der Ansicht von Weil und Felix beigetreten ist, daß nur bei Schutzgeimpften oder aber an Typhus erkrankt gewesenen Menschen während des Fleckfiebers die Gruber-Widalsche Reaktion zu erheblichen Werten anschwillt, so kann die leichte Ausflockbarkeit des Fleckfieberserums durch physikalisch-chemische Momente (Weltmannsche Trübungsreaktion) oder biologische Faktoren (Bakterienflockung) nicht einfach weggeleugnet werden. Es darf auch nicht verschwiegen werden, daß Marek Reichenstein, Weltmann, Starkenstein und Zitterbart, Werner und Leoneanu, Sampietro auf Grund ihrer Untersuchungen zu dem Ergebnis kamen, daß die Gruber-Widalsche Reaktion auch bei einem Teil der nicht gegen Typhus geimpften Fleckfieberkranken positiv ist und zur Erklärung dafür das polyagglutinatorische Verhalten des Fleckfieberkrankenserums anführen, das neuerdings auch von Schaeffer bestätigt worden ist. Nach Nicolle und Comte wird der *Micrococcus melitensis* von 66% der untersuchten Fleckfiebersera agglutiniert; auch Felix mußte feststellen, daß dieser Keim von 21% der untersuchten Fleckfiebersera, dagegen nur von 4% der Kontrollsera ausgeflockt wird. Die Tatsache, daß der von Plotz, Olitzky und Baehr beschriebene und auch von anderen gefundene Keim von Fleckfieberserum häufig agglutiniert wird, ist hier zu nennen. Ebenso die Untersuchungen von Kreuzscher, der einen stark agglutinablen *Pyocyaneus*keim aus dem Darm eines Fleckfieberkranken züchten konnte. Auch Sampietro teilt mit, daß er bestimmte serologische Typen des *B. pyocyaneus* fand, die sogar höher als X19 agglutiniert wurden; ferner gehören Untersuchungen von Oettinger, Dienes, Wilson, Papamarku, Paneth und Schwarz hierher, die solche Keime, die als Erreger bestimmt nicht in Frage kommen, aus dem fleckfieberkranken Organismus züchteten, um zu zeigen, daß durch das Fleckfieber das Entstehen paragglutinabler Bakterienstämme ganz allgemein begünstigt wird. Die konstante X19-Agglutination wäre danach nur als Sonderfall dieser allgemeinen Fleckfieber-Paragglutination aufzufassen (Dienes). Das von Weltmann betonte polyagglutinatorische Verhalten des Fleckfieberserums und die Entstehung der verschiedenartigen paragglutinablen Bakterienstämme sind wohl miteinander in Beziehung zu bringen, indem die von Felix abgelehnte Anschauung Weltmanns dahin zu modifizieren ist, daß sich das Fleckfieberserum besonders solchen Keimen gegenüber polyagglutinatorisch verhält, die im Fleckfieberorganismus gewachsen sind und durch mehr oder weniger nahe Berührungen mit dem Fleckfieberserum paragglutinable Eigenschaften angenommen haben. Solange es nicht möglich ist, den Fleckfiebererreger, der wohl mit großer Wahrscheinlichkeit in der von Rocha-Lima systematisch in der Laus und im Tierexperiment studierten *Rickettsia prowazekii* zu erblicken ist, auf künstlichen Nährböden weiter zu züchten, sind wir auch nicht imstande, die noch hypothetischen Verhältnisse der Fleckfieber-Paragglutination experimentell eindeutig zu festigen.

e) Veränderlichkeit des X19-Agglutinogens.

Wurden im vorstehenden als Möglichkeiten von Fehlerquellen im wesentlichen die Eigenschaften des Serums berücksichtigt, so bleibt noch übrig, die Eigenschaften des Agglutinogens, d. h. der X19-Bazillen, als Möglichkeiten einer Fehlerquelle zu betrachten. Auf die Veränderlichkeit der Agglutinabilität des *Proteus*bazillus X19 wurde schon frühzeitig von Fuchs, Dietrich, Csépai, Schürer und Stern, Schiff u. a. aufmerksam gemacht, als einer nicht gering zu achtenden Fehlerquelle der Weil-Felix-Reaktion. Fuchs stellte fest, daß ein und derselbe Stamm bei der Züchtung auf Agarplatten, die im Thermostaten vorgetrocknet waren, von seiner Agglutinabilität ca. 50% eingebüßt hatte. Weil und Felix sahen, daß die Schrägagarkulturen, die von Drigalski-Platten stammen, eine geringere Verklebbarkeit aufwiesen als solche, die von Agarplatten überimpft waren. Erst in der 4.—6. Generation trat die leichte Ausflockbarkeit wieder ein. Ähnliche Beobachtungen wurden noch von vielen Autoren gemacht.

Diese Veränderlichkeit der X19-Agglutinabilität durch Fleckfieberkrankenserum, die sich bis zum völligen Verschwinden steigern sollte, wurde zugunsten der Annahme einer Paragglutination im Sinne von Kuhn und Woithe vielfach aufgefaßt (Otto und Dietrich). Wenn es heute auch feststeht, daß die X19-Bazillen ihre Agglutinabilität trotz sehr zahlreicher Umzüchtungen nicht verlieren, so stimmen doch alle Untersucher darin überein, daß diese Bazillen im Gegensatz zu denen aus der Typhus-Koli-Gruppe sehr leicht durch äußere Einflüsse in ihrer Agglutinierbarkeit beeinflußt werden können, allerdings durch geeignete Verfahren stets wieder voll agglutinabel werden. Weil und Felix führen diese Schwankungen auf technische Mängel der Nährbodenbereitung zurück, speziell darauf, daß die Stämme nicht auf einem einwandfreien, neutralen Agar fortgezüchtet wurden. Auch Sachs schreibt der Zusammensetzung des Nährbodens eine solche Bedeutung für das Verhalten der X-Stämme zu; er erhielt eindeutige Resultate nur mit Kulturen, die auf einem mit frischem Fleisch, nicht mit Fleischextrakt, hergestellten Agar fortgezüchtet waren. Weltmann und Seufferheld, Schiff, W. Michaelis konnten zeigen, daß der Zuckergehalt des Nährbodens die Agglutinabilität der X19-Bazillen beeinflußt. Auf zuckerfreiem Nährboden gewachsene Bazillen wurden überhaupt nicht agglutiniert, während mit steigendem Zuckergehalt die Geschwindigkeit der Reaktion, die Stärke der Ausflockung und die Titerhöhe zunimmt. Im Gegensatz dazu konnte van der Reis vollständiges Fehlen der Agglutinabilität der auf zuckerfreien Nährböden gezüchteten X19-Kulturen nicht feststellen, ebenso auch nicht die von Schiff angegebene Spontanagglutination bei maximalem Zuckergehalt des zur Züchtung verwendeten Agars beobachten. Wegen der oft aus unübersehbaren Gründen schwankenden Agglutinabilitätsverhältnisse haben verschiedene Autoren versucht, nach Art des Fickerschen Typhusdiagnostikums eine haltbare X19-Suspension herzustellen. Csépai, Sachs und Schiff fanden, daß sich ein zur Serodiagnostik brauchbares, dauernd haltbares Präparat dadurch gewinnen läßt, daß die X19-Bazillen auf höhere Wärmegrade, mindestens auf 60 Grad erhitzt werden, nachdem Dietrich schon vorher festgestellt hatte, daß die X19-Bazillen ihre Agglutinabilität durch Erwärmung auf niedere Wärmegrade (50—56 Grad)

fast vollkommen einbüßen. Über die praktische Verwertbarkeit der erhitzten Bazillenaufschwemmungen wurde im vorigen Abschnitt unter Technik der Weil-Felix-Reaktion berichtet.

Csépai, Sachs, Schiff zeigten sodann, daß die lebenden Bazillen durch Zugabe von Phenol inagglutinabel werden, die erhitzten hingegen ihre Agglutinabilität auch dadurch nicht verlieren. Ausgehend von dieser Tatsache wurden von mir eine Reihe von Substanzen systematisch hinsichtlich ihres Einflusses auf die Agglutinabilität lebender und erhitzter X19-Bazillen geprüft.

Die erste Versuchsreihe mit Sublimat ergab die folgenden interessanten Verhältnisse: Von einem hochwertigen Fleckfieberserum (Titer gegen X19 1 : 25 600) wurden Serumverdünnungen 1 : 500 hergestellt. Dazu wurde ein Tropfen der frischen X19-Suspension gegeben, die mit fallenden Mengen Sublimat (von $\frac{1}{5000}$ bis $\frac{1}{80\,000}$) versetzt war. Die Einwirkung des Sublimats auf die Bazillenaufschwemmung betrug mindestens $\frac{1}{2}$ Stunde. Nach Beendigung des ersten Versuches wurden die sublimathaltigen X19-Aufschwemmungen 1 Stunde auf 80 Grad im Wasserbad erhitzt; danach wurde nochmals je ein Tropfen von ihnen den Serumverdünnungen 1 : 500 zugegeben. Das Resultat beider Versuche zeigt nachstehende Tabelle.

Fleckfieber- serum- Verdünnung	Versuch I X ₁₉ frisch mit Sublimat	Aggl. nach		Versuch II X ₁₉ erhitzt mit Sublimat	Aggl. nach	
		2 Std.	24 Std.		2 Std.	24 Std.
1 ccm 1:500	+ Susp. mit $\frac{1}{5\,000}$ Subl.	—	—	dieselbe Suspension 1 Std. auf 80° erhitzt	+++	+++
desgl.	desgl. $\frac{1}{10\,000}$ „	—	—	desgl.	+++	+++
„	„ $\frac{1}{20\,000}$ „	—	—	„	+++	+++
„	„ $\frac{1}{40\,000}$ „	—	±	„	+++	+++
„	„ $\frac{1}{80\,000}$ „	+	+	„	+++	+++
„	Susp. ohne Subl.	+++	+++	„	+++	+++

Ganz geringe Mengen Sublimat haben danach ausgereicht, um lebende X19-Kulturen ihrer Agglutinabilität völlig zu berauben (bei $\frac{1}{40\,000}$ noch fast völlige Hemmung, bei $\frac{1}{80\,000}$ noch erhebliche Verminderung der Agglutination. Versuch I); nach einstündigem Erhitzen auf 80 Grad ist die Agglutinabilität der sublimathaltigen Suspensionen in vollem Maße wieder hergestellt (Versuch II). Wegen der Erklärung dieses auffallenden Phänomens mittels des thermolabilen Hemmungskörpers von Csépai sei auf die früheren Ausführungen verwiesen. Es ist von besonderem Interesse, daß dieselben Sublimatzugaben unter analoger Versuchsordnung Typhusbazillen nicht in ihrer Agglutinabilität durch ein hochwertiges Immuserum beeinträchtigten, ebensowenig wie das Phenol oder Formalin tut. Darauf beruht das Prinzip des Fickerschen Diagnostikums.

In weiteren Versuchen wurde festgestellt, daß Phenol die Agglutination der lebenden X19-Bazillen noch in einer Konzentration von 1 : 200 (0,5%), Formalin noch in einer von 1 : 1000 (0,1%) hemmt, die erhitzten Bazillen hingegen nicht beeinträchtigt. Die Versuchsordnung war dieselbe wie bei dem Sublimatversuch. Die Ergebnisse stimmen überein mit den Angaben von Dietrich, Csépai, Sachs, stehen in einem gewissen Gegensatz zu den Angaben von Neuber, Schürer und Stern.

Da Säuren schon ohne die Gegenwart von Immenserum eine Agglutination der Bazillensuspensionen hervorrufen, kommt eine hemmende Wirkung dadurch nicht in Betracht, wohl aber eine agglutinativverstärkende. Geprüft wurde eine anorganische Säure (Salzsäure) und eine organische (Essigsäure). Eine Fehlerquelle kann hier nach der anderen Seite entstehen, indem schon minimale Säuremengen eine Immunagglutination vortäuschen können. Es sei hier bemerkt, daß F. W. Bach in eingehenden Untersuchungen die Methode der Säureflockung nach Leonor Michaelis nicht geeignet zur Unterscheidung fleckfieberspezifischer und -unspezifischer Stämme der Proteusgruppe fand. Desgleichen konnte Loewenhardt auf Grund der Ausflockung bei bestimmter Wasserstoff-Ionenkonzentration keine charakteristischen Verhältnisse für die X19-Bazillen finden.

Natronlauge und Soda können die Agglutination der X19-Bazillen hemmen, wenn die Aufschwemmungen mehr als 0,5–1% davon enthalten. Diese Alkalien üben auf die erhitzten Bazillen denselben Einfluß aus wie auf die frisch abgeschwemmten; sie schädigen also im Gegensatz zum Sublimat, Phenol, Formalin das Agglutinogen selbst, wahrscheinlich infolge der eiweißlösenden Wirkung der Alkalien.

Der Einfluß der Kochsalzkonzentrationen auf die X19-Agglutination stellt sich in folgender Weise dar. Schon Bordet fand 1899, daß Bakterien in einer salzfreien Lösung durch agglutininhaltige Sera allein nicht ausgeflockt werden. In Übereinstimmung mit Hamburger und Bauch konnte ich feststellen, daß bei völligem Kochsalzmangel des Serums und der Aufschwemmung auch die Ausflockung der X19-Bazillen unterbleibt; andererseits genügen schon minimale Mengen zu ihrer Auslösung. In einem darauf gerichteten Versuch wurde festgestellt, daß die Agglutination noch komplett eintrat, wenn das Fleckfieberkrankenserum mit einer Kochsalzlösung (1 : 16000) verdünnt wurde, d. h. mit einer Kochsalzlösung, die mehr als 100 mal schwächer als die physiologische war. Eine Fehlerquelle durch Kochsalzmangel wird daher praktisch kaum bei der Weil-Felix-Reaktion in Frage kommen, im Gegensatz zur Komplementablenkungsmethode, wo die hämolysierende Wirkung des destillierten Wassers eine wichtige Fehlerquelle darstellt. Sollte einmal die Verdünnung der zur Weil-Felix-Reaktion eingesandten Sera anstatt mit physiologischer Kochsalzlösung unbeabsichtigt mit destilliertem Wasser erfolgt sein, so genügt die Menge Kochsalz in dem Tropfen der X19-Suspension, der den einzelnen Serumverdünnungen zugefügt wird, vollkommen zur Auslösung der Agglutination. Dem entspricht die Berechnung und der experimentelle Versuch. Die Agglutination unterbleibt nur, wenn außer der Serumverdünnung auch die X19-Abschwemmung mit destilliertem Wasser hergestellt wird.

Der Alkohol, in Mengen von 1 : 50 bis 1 : 2000 den Aufschwemmungen zugesetzt, übt keinerlei hemmenden Einfluß auf die Agglutinabilität der X19-Bazillen aus. Diese Versuchsergebnisse stimmen überein mit den Angaben von Bien und Sontag, die deshalb die Herstellung eines Dauerdiagnostikums mit Alkohol empfohlen haben, dessen Brauchbarkeit auch von Weil anerkannt ist. Der Alkohol wirkt also auf die X19-Bazillen in ganz anderer Weise wie die sonst gebräuchlichen Desinfektionsmittel (Sublimat, Phenol, Formalin) ein. Inzwischen wurden diese Ergebnisse, die für die Praxis der Weil-Felix-Reaktion von Wichtigkeit sind, von Börnstein in einer Arbeit über die

„Beeinflussung der Weil-Felixschen Reaktion durch verschiedene Chemikalien“ nachgeprüft und in allen Punkten bestätigt gefunden.

Die Veränderlichkeit des X19-Agglutinogens durch zuweilen unübersehbare Nährbödenunterschiede, durch wechselnden Zuckergehalt der Nährböden durch minimale Mengen von Sublimat, Phenol, Formalin usw. bildet eine nicht zu unterschätzende Fehlerquelle bei der Ausführung der Weil-Felix-Reaktion. Deshalb sollen die benutzten Pipetten, Reagenzgläser und anderen Geräte nicht in Sublimat- oder Phenolbehälter gebracht werden, auch nicht mit Säuren oder anderen stark wirkenden Substanzen in Berührung kommen, da bei der Empfindlichkeit des X19-Agglutinogens schon minimale Giftmengen eine Fehlerquelle nach der einen oder anderen Seite entstehen lassen können. Es genügt einfaches Kochen der Glasgeräte in Wasser und Trocknen im Trockenschrank; Pipetten können mit Alkohol und Äther behandelt werden.

Unerlässlich aber ist es, mit Rücksicht auf die Agglutinabilitätsschwankungen bei Verwendung der lebenden, frisch überimpften Kultur stets ein positives Fleckfieberkranken- oder O-X19-Immunsérum als Kontrolle zu benutzen, um vor groben Fehlern, die einmal durch völliges Versagen des Stammes entstehen können, gesichert zu sein. Durch Verwendung der erhitzten Bazillensuspensionen werden diese Fehlerquellen ausgeschaltet, andererseits aber die unspezifischen Reaktionen erhöht. Über die Benutzung der auf Karbolsäurenährböden gezüchteten Kulturen, die im Prinzip dasselbe leisten, liegen größere Erfahrungen nicht vor. Die erhitzten Bazillen sind infolge Fortfalls des thermolabilen Hemmungskörpers (Csépai) bzw. des thermolabilen Rezeptors (Sachs) immer gleichmäßig agglutinabel, die lebenden nur dann, wenn man die zahlreichen agglutinationshemmenden Einflüsse fernhalten kann; dann sind sie den Dauersuspensionen in der Praxis des Laboratoriums vorzuziehen.

Schlußergebnis.

„Die Spezifität der Fleckfieberreaktion einerseits, die Spezifität der X-Stämme andererseits drängt dazu“, sagen Weil und Felix in Nr. 23 der Wiener klinischen Wochenschrift 1918, „sich über die ätiologische Stellung dieser Keime zum Fleckfieber zu äußern. Wir stehen aber heute ebenso wie vordem auf dem Standpunkt, daß die Klärung dieser Frage Experimente nötig macht, deren Ausführung uns jetzt nicht möglich ist“. Diese Experimente sind inzwischen, unabhängig voneinander, durch verschiedene Autoren gemacht (Landsteiner und Hausmann, Dörr und Pick, Dörr und Schnabel, Ritz, Schloßberger, Möllers und Wolff, Schürer und Wolff, Otto, Löwy, Kuczynski, Hamilton Fairley). Sie haben übereinstimmend zu dem Ergebnis geführt, daß der Bazillus X19 (Weil-Felix) der Erreger des Fleckfiebers nicht ist. Diesen Ergebnissen stehen allerdings die Versuche und Deutungen Friedbergers und seiner Schule entgegen, der noch immer an der Ansicht festhält, daß der Bazillus X19 bzw. seine O-Form der Erreger des Fleckfiebers ist. Ist das nicht der Fall, so kann auch die Ansicht von Weil und Felix, die auf ihre obigen Ausführungen gegründet ist, nicht länger aufrecht erhalten werden, nämlich, „daß die Ursache der Fleckfieberreaktion mit den X-Stämmen nur in der Anwesenheit dieser Stämme im fleckfieberkranken Organismus gesucht werden kann“.

Es liegt nach unserer Ansicht hier ein seltenes Beispiel vor, wie eine an sich verlockende Schlußfolgerung, gewissermaßen die einfachste Deutung des Phänomens, doch nicht mit den übrigen Tatsachen der experimentellen Forschung übereinstimmt. Die Deutung der Weil-Felix-Reaktion ist tatsächlich nicht so einfach; sie läßt sich nicht nach dem üblichen Schema der Ehrlich'schen Systematologie erklären. Sie stellt keine gewöhnliche immunbiologische Reaktion zwischen Antigen und Antikörper im Sinne der Rezeptortheorie dar, sondern kann ausreichend und auch mit den experimentellen Tatsachen der Fleckfieberforschung übereinstimmend nur mit Hilfe jener Vorstellungen gedeutet werden, die dem in seiner Zuverlässigkeit einzigartigen Agglutinationsphänomen chemisch-physikalische Veränderungen des Bluterums von ebensolcher Konstanz, wie sie dem klinischen Bilde des Fleckfiebers entspricht, zugrunde legen. Abhängig davon, also sekundär ist aus der Symbiose des in die Blutbahn eingewanderten Darmproteus mit dem Fleckfiebervirus der fleckfieberagglutinable „spezifische“ Proteusbazillus als ein neuer Biotypus (Oettinger), im Sinne einer Mutation und in Übereinstimmung mit neuen Ergebnissen von Bordet und Ciuca über Vererbung erworbener Eigenschaften, an Kolibazillen entstanden zu denken. Dieser Stamm (X19), nur selten aus dem Körper des Fleckfieberkranken gezüchtet, gibt mit allen Fleckfieberseren die nach Weil und Felix benannte Ausflockungserscheinung, ohne der Erreger zu sein und ohne als auslösendes Antigen der „Fleckfieberagglutinine“ in Frage zu kommen.

Danach handelt es sich bei der Weil-Felix-Reaktion um ein biologisches Phänomen, das aus dem Rahmen der spezifischen Immunitätsvorgänge herausfällt, ohne deshalb weniger bedeutungsvoll zu sein. Im Gegenteil, sie ist geeignet, gerade wegen der Schwierigkeiten, die ihre Erklärung bietet, unser Denken aus den schematischen Vorstellungsbahnen einer a priori für alle Fälle der Immunitätslehre angenommenen Theorie herauszuführen, und findet darin in der Wassermannschen Reaktion eine Parallele. Jedenfalls hat die Kontroverse über die theoretische Einordnung der Weil-Felix-Reaktion zu zahlreichen neuen Anregungen und Ergebnissen geführt, während über ihre praktische Bedeutung für die Fleckfieberdiagnose in Fachkreisen keine Meinungsunterschiede bestehen.

Literatur.

1. Anders, Beitrag zur Frage der Weil-Felixschen Reaktion. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1919, 88, Heft 2.
2. Arnstein, Alfred, Zur Bewertung der Weil-Felixschen Fleckfieberreaktion. Wien. klin. Wochenschr. 1917, Heft 13.
3. Bach, F. W., Untersuchungen über die Säureflockung von Proteusstämmen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 1920, 84, Heft 4, S. 265.
4. — Vergleichende Untersuchungen über Proteusstämmen, unter besonderer Berücksichtigung des sog. Hämotoxinbildungsvermögens. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 1921, 85, S. 305.
5. Baerthlein, Karl, Beitrag zur Frage der Paragglutination. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 1916, 77, Heft 3.
6. — Über die praktische Bedeutung der Paraserumreaktionen (Paragglutination und Para-Gruber-Widalsche Reaktion). Münch. med. Wochenschr. 1916, Heft 44.
7. Ballner, F., und A. Finger, Über die Weil-Felixsche Proteusreaktion mit dem Harn Fleckfieberkranker. Wien. klin. Wochenschr. 1917, Heft 31.

8. Bardachzi, Franz, und Zoltan Barabas, Über rudimentär ausgebildetes Fleckfieber. Wien. klin. Wochenschr. 1917, Heft 27.
9. Berger, Wilhelm, Zur klinischen Fleckfieberdiagnose und der Serumdiagnose nach Weil-Felix. Med. Klinik 1917, Heft 33.
10. Bessau, Bakteriologische Befunde bei Fleckfieber. Berl. klin. Wochenschr. 1919, Heft 13.
11. Besserer, Verhandl. d. dtsh. Kongr. f. inn. Med. 1916, S. 165.
12. Bieling, R., Untersuchungen über die veränderte Agglutininbildung mit Ruhrbazillen vorbehandelter Kaninchen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig.** 1919, **28**, S. 246.
13. Bien, Zoltan, Zum Gebrauch des Alkohol-Fleckfieber-Diagnostikums mit Bac. typhi exanthematici Weil-Felix und zur Erklärung der Reaktion. Wien. klin. Wochenschr. 1919, Heft 5.
14. — Die Säureagglutination der Weil-Felixschen X-Stämme. Gyogyascat 1920, Heft 26/27.
15. — Beiträge zur Morphologie und Entwicklung der X-Stämme von Weil-Felix. Ebenda 1920, Heft 31/32.
16. — und Sontag, Herstellung eines haltbaren Fleckfieberdiagnostikums. Münch. med. Wochenschr. 1917, Heft 43.
17. Bordet, J., Ann. de l'inst. Pasteur 1899. Zitiert nach Höber, Physikalische Chemie der Zelle. Leipzig 1914.
18. — et M. Ciuca, Exsudats leucocytaires et autolyse microbienne transmissible. Cpt. rend. hebdom. des séances de la soc. de biol. 1920, **83**, Nr. 28, S. 1293.
19. Börnstein, Paul, Über den Bau des Rezeptorenapparates der paragglutinierenden Bakterien. Berl. klin. Wochenschr. 1920, Heft 9.
20. — Über den Bau des Rezeptorenapparates der Proteus-X-Bazillen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1920, **90**, Heft 2.
21. — Über die Veränderung des Rezeptorenapparates der Proteusbazillen durch chemische und physikalische Eingriffe. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1921, **91**, Heft 3, S. 403.
22. — Beeinflussung der Weil-Felixschen Reaktion durch verschiedene Chemikalien. Ebenda 1921, **91**, Heft 3, S. 463.
23. Braun, H., Das Wesen der Weil-Felixschen Reaktion auf Fleckfieber. Berl. klin. Wochenschr. 1918, Heft 27.
24. — Über die Wirkung der Unterernährung auf Bakterien. Zeitschr. f. allg. Physiol. 1920, **19**, S. 1.
25. — und R. Salomon, Über den Fleckfieber-Proteus-Bazillus (Weil-Felix). Zugleich ein Beitrag zum Wesen der Weil-Felixschen Reaktion auf Fleckfieber. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 1918, **81**, Heft 1 u. 2.
26. — — Die Fleckfieber-Proteus-Bazillen (Weil und Felix). Ihr Verhältnis zueinander und zu Nicht-Fleckfieber-Proteus-Stämmen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 1918, **82**, Heft 3 u. 4.
27. — — Ein Beitrag zum Wesen der Weil-Felixschen Reaktion auf Fleckfieber. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Heft 3.
28. — und H. Schaeffer, Zur Biologie der Fleckfieber-Proteus-Bazillen. Berl. klin. Wochenschr. 1919, Heft 18 und Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1919, **89**, S. 339.
29. Breinl, Friedrich, Über die Agglutinine des normalen Rinderserums. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig.**, 1920, **29**, S. 491.
30. Burckhardt, J. L., Über Serodiagnostik und histologische Diagnostik des Fleckfiebers. Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte 1917, Heft 48.
31. Cancik, Josef, Das Vorkommen der Weil-Felixschen Reaktion bei Fleckfieber vom Balkankriegsschauplatz. Wien. klin. Wochenschr. 1916, Heft 49.
32. Ceelen, W., Histologische Befunde bei Fleckfieber. Berl. klin. Wochenschr. 1916, Heft 20.
33. — Die pathologische Anatomie des Fleckfiebers. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. (Lubarsch-Ostertag) 1919, 19. Jahrg., 1. Abt., S. 307.

34. Collignon et Monziols, Hémiculture positive á Proteus X19 chez un malade atteint de typhus exanthématique. Bull. et mém. de la soc. méd. des hop. de Paris 1920, 36. Jahrg., Nr. 22.
35. Compton, Arthur, Studies on the Weil-Felix serological test for the laboratory diagnosis of typhus fever. Journ. of the roy. army med. corps. 1920, 34. Jahrg., S. 50.
36. Conradi, H., und R. Bieling, Über Fehlerquellen der Gruber-Widalschen Reaktion. Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Heft 42.
37. Croner, Fr., Laboratoriumsergebnisse von Serumreaktionen bei Fleckfiebererkrankungen unter der polnischen Zivilbevölkerung. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1918, 86, Heft 1.
38. Csépai, Karl, Die Weil-Felixsche Reaktion mit Dauersuspension und einige Beiträge zur klinischen Verwendbarkeit derselben. Wien. klin. Wochenschr. 1917, Heft 38.
39. — Beiträge zur Erläuterung der Weil-Felixschen Reaktion. Wien. klin. Wochenschr. 1917, Heft 40.
40. — Fleckfieberdiagnostikum oder frische Suspension. Münch. med. Wochenschr. 1919, Heft 4.
41. Csernel, Eugen, Ätiologische Untersuchungen bei Fleckfieber. Wien. klin. Wochenschrift 1916, Heft 35.
42. — Über Proteusagglutination bei Fleckfieber. Wien. klin. Wochenschr. 1918, Heft 38.
43. Dadej, K., und M. Krahelska, Die Kurve der Weil-Felixschen Reaktion. Münch. med. Wochenschr. 1917, Heft 42.
44. — Über die Weil-Felixsche Reaktion. II. Münch. med. Wochenschr. 1917, Heft 43.
45. Delta, Sur la réaction des Wassermann dans le typhus exanthématique. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 1915, 76, S. 50.
46. Deszimirowics, Beitrag zur Frage der Verwertbarkeit eines Fleckfieber-Dauerdiagnostikums. Wien. klin. Wochenschr. 1918, Heft 30.
47. Diehl, Beitrag zur Fleckfieberdiagnostik. Med. Klinik 1918, Heft 37.
48. Dienes, L., Über Züchtung und Vorkommen der Weil-Felixschen Bakterien. Feldärztl. Blätter d. k. u. k. 2. Armee 1916, Heft 11.
49. — Das Weil-Felixsche Bakterium. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Heft 15.
50. — Die abnormen Serumreaktionen bei Fleckfieber. Ebenda 1918, Heft 17.
51. — Über das Vorkommen des Weil-Felixschen Bakteriums. Ebenda 1919, Heft 1.
52. — Abnorme Serumreaktionen und die Weil-Felixsche Reaktion. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig., 1919, 28, S. 447.
53. Dietrich, Beiträge zur Weil-Felixschen Reaktion beim Fleckfieber. Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Heft 51.
54. Dittborn und Neumark, Über Koliparagglutination. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 1913, 67, Heft 7, S. 544.
55. Doerr, R., und R. Pick, Experimentelle Untersuchungen über Infektion und Immunität bei Fleckfieber. Wien. klin. Wochenschr. 1918, Heft 30.
56. — — Das Verhalten des Fleckfiebersvirus im Organismus des Kaninchens. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1919, 89, S. 243.
57. — und A. Schnabel, do. 2. Mitteilung. Wiener klin. Wochenschr. 1919, Heft 20.
58. — — do. 3. Mitteilung. Ebenda 1919, Heft 36.
59. — und L. Kirschner, Beitrag zur Diagnose der Fleckfieberinfektion beim Meerschweinchen. Med. Klinik 1919, Heft 36.
60. Elias, Herbert, Zur Theorie der serologischen Reaktionen auf Fleckfieber. Wien. klin. Wochenschr. 1918, Heft 11.
61. Elkeles, G., Über den Wert der Agglutinationsreaktionen bei der Diagnosestellung der Typhus-, Paratyphus- und Fleckfiebererkrankungen. (Entgegnung auf die gleichbetiteltete Arbeit Popoffs in der Med. Klinik 1918, Nr. 31.) Med. Klinik 1919, Heft 18.
62. Epstein, Emil, Zur Frage der Spezifität der X-Stämme und der Weil-Felixschen Agglutination bei Fleckfieber. Wien. klin. Wochenschr. 1918, Heft 36.

63. Epstein, Emil, Zur Frage der Serologie des Fleckfieberblutes und zur Frage der Spezifität und ätiologischen Bedeutung der X-Stämme. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 1919, 88, Heft 3.
64. — und Morawetz, Gustav, Zur Serodiagnostik des Fleckfiebers. Wien. klin. Wochenschrift 1917, Heft 13.
65. Fairley, N. Hamilton, The laboratory diagnosis of typhus fever. Further observations on the value and on the significance of the Weil-Felix-reaction. Journ. of hyg. 1919, 18, S. 203.
66. Falk und Siebenrock, Über Fleckfieber. Feldärztl. Blätter d. k. u. k. 2. Armee 1916.
67. Felix, A., Die Serodiagnostik des Fleckfiebers. Wien. klin. Wochenschr. 1916, Heft 28.
68. — Über die Züchtung der spezifischen Proteus-(X)-Stämme bei Fleckfieber. Münch. med. Wochenschr. 1917, Heft 39.
69. — Serologische Untersuchungen an Fleckfieberkontaktpersonen. Feldärztl. Blätter der k. u. k. 2. Armee 1916, Heft 11.
70. — Serologische Untersuchungen an Fleckfieberkranken aus der asiatischen Türkei. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig.**, 1917, 26.
71. — Über die Permeabilität der Meningen bei Fleckfieber (Weil-Kafkasche Hämolyse-reaktion). Med. Klinik 1917, Heft 18.
72. — Über die angeblichen polyagglutinatorischen Eigenschaften des Serums Fleckfieberkranker. Wien. klin. Wochenschr. 1918, Heft 1.
73. — und F. Mitzenmacher, Weitere Untersuchungen über den Nachweis der O- und H-Rezeptoren bei den Proteusstämmen. Wien. klin. Wochenschr. 1918, Heft 36.
74. Fical, Giuseppe, Osservazioni sierologiche sul tifo esantematico. Ann. d'ig. 1920, 30. Jahrg., Nr. 7, S. 395.
75. Finger, A., und V. Kollert, Beiträge zur Klärung des Wesens der Weil-Felixschen Reaktion. Wien. klin. Wochenschr. 1918, Heft 10.
76. Flatzek, A., Die Paragglutination von Kolibakterien mit Ruhrserum. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Heft 7.
77. Fleckseder, Ausschwemmung von Typhusagglutininen durch Fieber verschiedener Herkunft. Wien. klin. Wochenschr. 1916, Heft 21.
78. Forssmann, J., Die Herstellung hochwertiger spezifischer Schafhämolyse ohne Verwendung von Schafblut. Ein Beitrag zur Lehre von heterologer Antikörperbildung. Biochem. Zeitschr. 1911, 37, S. 78.
79. Fraenkel, E., Über Fleckfieber und Roseola. Münch. med. Wochenschr. 1914, Heft 2.
80. — Zur Fleckfieberdiagnose. Ebenda 1915, Heft 24.
81. — Über Fleckfieberroseola. Ebenda 1917, Heft 40.
82. Friedberger, E., Kritische Bemerkungen zur Ätiologie des Fleckfiebers. Berl. klin. Wochenschr. 1916, Heft 32.
83. — Über Immunitätsreaktionen mit dem Bazillus Weil-Felix und über seine ätiologische Bedeutung für das Fleckfieber. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Heft 42 bis 44.
84. — Erwiderung an R. Otto zu seinen Ausführungen in Nr. 7 der Dtsch. med. Wochenschrift. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Heft 20.
85. — Berichtigung zu dem Aufsatz von Dr. Emil Epstein in Nr. 36 der Wiener klinischen Wochenschrift nebst der Erwiderung von Epstein auf diese Berichtigung. Wien. klin. Wochenschr. 1918, Heft 41.
86. — Über die sog. Fleckfieberinfektion des Meerschweinchens nach Übertragung von menschlichem Fleckfieberblut. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig.**, 1920, 29, S. 125.
87. — und F. Schiff, Zur Fleckfieber-Ätiologie. Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 13, S. 293.
88. — und G. Joachimoglu, Über einen Nährboden zur Züchtung des Bacillus typhi exanthematici (Bazillus Proteus-X-Weil-Felix). Münch. med. Wochenschr. 1918, Heft 30.

89. Friedberger, E. und G. Joachimoglu, Über Nachweis von Fleckfieberantigen im Organismus eines Fleckfieberkranken mittels der Thermopräzipitinreaktion. Münch. med. Wochenschr. 1918, Heft 30.
90. — und van der Reis, Über ein besonderes Verhalten der Haut Fleckfieberkranker. Münch. med. Wochenschr. 1919, Heft 38.
91. Fuerth, Neuere Untersuchungen über Fleckfieber. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1912, 16, S. 241.
92. — Die Flecktyphuserkrankungen des Frühjahrs 1911 in Tsingtau und Untersuchungen über den Erreger des Fleckfiebers. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1912, 70, S. 333.
93. Fuchs, Dionys, Über den Flecktyphus ohne Exanthem.. Feldärztl. Blätter der k. u. k. 2. Armee 1916, Heft 11.
94. — Erfahrungen mit der Weil-Felixschen Flecktyphus-Reaktion. Ebenda 1916, Heft 16.
95. Fürst, Th., Die bakteriologische Kontrolle bei der Bekämpfung der Ruhr. Münch. med. Wochenschr. 1917, Heft 21.
96. Gaetgens, W., Vergleichende Untersuchungen über die Agglutination von Bakterien der Typhus-Koli-Gruppe und Dysenteriebazillen durch die homologen und heterologen Immunsere. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig., 1912, 12, S. 619.
97. Gergely, Josef, Untersuchungsergebnisse mit der Weil-Felixschen Fleckfieberagglutination. Wien. klin. Wochenschr. 1917, Heft 40.
98. Gieszczykiewitz, M., Über Koli-Mit- und Paragglutination. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 1916, 78, S. 104.
99. Ghon, A., Serodiagnose nach Weil-Felix. Mitt. d. Dtsch.-Österr. Staatsamts f. Volksgesundh. 1919.
100. — und Roman, Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. in Warschau 1916, S. 172.
101. Gins, H. A., und E. Seligmann, Zur Bakteriologie des Typhus im Kriege. Münch. med. Wochenschr. 1915, Heft 12.
102. Gotschlich, E., Über den jetzigen Stand der Lehre vom Fleckfieber (Flecktyphus). Ergebn. d. Hyg., Bakteriol., Immunitätsforsch. u. exp. Therap. von Weichardt 1917, 2, S. 232.
103. — Schürmann und Bloch, Über Serumreaktionen bei Fleckfieber. Med. Klinik 1915, Heft 48.
104. Grütz, O., Über künstlich erzeugte Agglutinabilität gewöhnlicher Proteusstämmen gegenüber Fleckfieberkrankenserum. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1919, 88, Heft 3.
105. Grysez, V., et C. Auguste, Réaction de fixation dans le typhus exanthématique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1920, 83, Nr. 21.
106. Gruschka, Th., Serologische Beziehungen zwischen B. typhi abdominalis, B. enteritidis Gärtner und B. typhi gallinarum. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig., 1920, 30, Heft 2.
107. von Gutfeld, F., Die Serologie des Fleckfiebers. Med. Klinik 1919, Heft 28.
108. Hamburger, R., und R. Bauch, Untersuchungen über die Weil-Felixsche Reaktion. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Heft 36 u. 39.
109. Hamdi, H., Über die Ergebnisse der Immunisierungsversuche gegen Typhus exanthematicus. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1916, 82.
110. Hauser, G., Über Fäulnisbakterien und deren Beziehung zur Septikämie. Leipzig 1885.
111. Hilgermann und Arnoldi, Behandlung und Schutzimpfung bei Fleckfieber mittels Vakzinierung mit Proteus-X19. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Heft 51.
112. Hillenberg, Epidemiologische, klinische und serologische Beobachtungen bei Fleckfieber. Veröff. a. d. Geb. d. Medizinalverw. 1918, 7, S. 621.
113. Horiuschi, T., Über einen neuen Bazillus als Erreger eines exanthematischen Fiebers in der Mandchurei während des japanisch-russischen Krieges. Zentralbl. für Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 1908, 46, S. 586.
114. Horvath, D., Beitrag zur X19-Frage. Wien. klin. Wochenschr. 1918, Heft 38.

115. Jacoby, Martin, Über den geringen Katalasegehalt der Weil-Felix(X)-Stämme im Gegensatz zu normalen Proteusstämmen. *Biochem. Zeitschr.* 1919, **100**, S. 191.
116. Jakobitz, E., Beobachtungen über Fleckfieber und die Weil-Felixsche Reaktion. *Münch. med. Wochenschr.* 1917, Heft 49.
117. — Untersuchungen über die Weil-Felixsche Reaktion mit dem Bazillus X19. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh.* 1918, **81**, Heft 4 u. 5.
118. Jötten, K. W., Vergleichende Untersuchungen über das kulturelle und serologische Verhalten gewöhnlicher und Fleckfieber-X-*Proteus*stämmen mit besonderer Berücksichtigung ihrer Abspaltungsvarietäten. *Berl. klin. Wochenschr.* 1919, Heft 12.
119. Jungmann, P., und Max H. Kuczynski, Zur Ätiologie und Pathogenese des Wolhynischen Fiebers und des Fleckfiebers. *Zeitschr. f. klin. Med.* 1917, **85**, Heft 3 u. 4, S. 251.
120. Jürgens, Über Fleckfieber. *Zeitschr. f. ärztl. Fortbild.* 1916, Heft 7.
121. — Zur Epidemiologie des Fleckfiebers. *Berl. klin. Wochenschr.* 1915, Heft 25.
122. — Epidemiologie des Fleckfiebers. *Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. in Warschau* 1916, S. 102.
123. — Das Fleckfieber. Bibliothek von Coler und v. Schjerming. Berlin 1916.
124. Kaczynski, Widalsche und Weil-Felixsche Reaktion. *Der Amtsarzt* 1918, S. 138.
125. Kaup, J., Zur Frage des Flecktyphus auf dem galizischen Kriegsschauplatz. *Wien. klin. Wochenschr.* 1916, Heft 8.
126. Kirstein, Fritz, Steigerung der Gruber-Widalschen Reaktion durch Vakzinevirus. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1917, Heft 11.
127. Klausner, Vorläufige Mitteilung über eine Methode der Serumdiagnostik bei Lues. *Wien. klin. Wochenschr.* 1908, Heft 7.
128. Klieneberger, Carl, Klinische und kritische Beiträge zur Differenzierung pathogener „*Proteusarten*“ und Beiträge zur Wertung der „*Proteusagglutination*“. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* 1908, **58**, S. 85.
129. Klodnitzky, N., Beobachtungen über Flecktyphus in Astrachan in den Jahren 1907/09. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh.* 1913, **67**, S. 338.
130. Koehler, O., Ein Beitrag zur Serologie des Fleckfiebers. *Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg.* 1918, Heft 24.
131. Kolle, W., und H. Schloßberger, Serologische Untersuchungen bei Fleckfieber. *Med. Klinik* 1917, Heft 10.
132. König, Sachrandt, und Hayo Bruns, Epidemiologische und serologische Beobachtungen bei einigen in Deutschland aufgetretenen Erkrankungen an Fleckfieber. *Veröff. a. d. Geb. d. Medizinalverw.* 1918, **8**, S. 277.
133. Kreuzer, A., Gibt es außer den Weil-Felixschen *Proteus*stämmen andere durch Fleckfieberblut spezifisch agglutinable Bakterien? *Berl. klin. Wochenschr.* 1918, Heft 16.
134. Kuczynsky, Max H., Bacterium X19 (Weil-Felix) in der Kleiderlaus. *Arch. f. Protistenk.* 1918, **38**, Heft 3.
135. — Über histologisch-bakteriologische Befunde beim Fleckfieber. *Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* 1918, **29**, Heft 10, S. 279.
136. — Weitere histologisch-bakteriologische Befunde beim Fleckfieber. *Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* 1919, **30**, Heft 2, S. 25.
137. — Die Kultur der *Rickettsia prowazekii* aus dem fleckfieberkranken Meerschweinchen. *Med. Klinik* 1920, Heft 27—29.
138. — und Rudolf Jaffé, Weitere histologisch-bakteriologische Befunde beim Fleckfieber. *Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* 1919, **30**, Heft 9, S. 193.
139. Kuhn, Ph., Fragen der Paragglutination. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh.* 1918, **80**.
140. — Zur Lehre von der Paragglutination. *Arch. f. Hyg.* 1917, **86**, S. 151.
141. — und Woithe, Über eigenartige bakteriologische Befunde bei Ruhrkranken. *Med. Klinik* 1909, Heft 45.
142. — — Mitteilungen über bakteriologische Befunde bei Ruhrfällen. *Militärärztl. Zeitschr.* 1909, Vereinsbeil.

143. Kuhn, Ph., Gildemeister und Woithe, Über bakteriologische Beobachtungen bei Irrenruhr, insbesondere über die Erscheinung der Paragglutination. Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte 1911, **31** u. **38**.
144. — und Ebeling, Untersuchungen über Paragglutination. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig.**, 1916, **25**, Heft 1.
145. Kyriazidis, C., Le typhus exanthématique en Grèce. Grèce méd. 1920, **22**. Jahrg., Heft 4, S. 53.
146. Labré, Marcel, et Jean Hutinel, Deux cas de typhus exanthématique á Paris. Bull. et mém. de la soc. méd. des hop. de Paris 1920, **36**. Jahrg., Heft 15, S. 565.
147. Landsteiner, K., und W. Hausmann, Einige Beobachtungen über das Fleckfiebertyphus. Med. Klinik 1918, Heft 21.
148. Lentz, O., Dystenterie. Kolle-Wassermann, Handb. d. pathog. Mikroorganismen. 2. Aufl., 1913, **3**, S. 951.
149. Ledingham, J. C. G., The bacteriology of typhus fever. Proc. of the roy. soc. of med. 1920, **13**, Nr. 7, sect. of med. S. 81.
150. Lisbonne, M., et L. Carrière, Recherches sérologiques dans un cas de typhus exanthématique. Cpt. rend. de biol. 1919, **82**, S. 568.
151. Loewenhardt, Felix E. K., Über gegenseitige Beziehungen der Agglutinine des Bazillus X19 und der Typhus- und Ruhrgruppe. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankg. 1920, **84**, S. 191.
152. Löwy, Otto, Hautveränderungen bei Meerschweinchenflecktyphus. Wien. klin. Wochenschr. 1916, Heft 18.
153. — Experimentelle und klinische Beiträge zum Fleckfieber. Wien. klin. Wochenschr. 1919, Heft 18.
154. Martini, E., Das Fleckfieber des Kindes. Deutsche med. Wochenschr. 1918, Heft 6.
155. — Bewertung der Weil-Felixschen Reaktion in der Seuchenpraxis. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Heft 9.
156. Mautner, Hans, Die physikalisch-chemische Sonderstellung des X19 von Weil und Felix. Wien. med. Wochenschr. 1918, S. 387.
157. Mayer, M., Die Ergebnisse der experimentellen Flecktyphusforschung. Naturwissenschaften 1916, Heft 37.
158. Meinicke, Über die Brauchbarkeit der bakteriologischen Typhusdiagnostik zur Differentialdiagnose zwischen Fleckfieber und Typhus. Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Heft 40.
159. Messerschmidt, Das Vorkommen von mit Choleraserum paragglutinierenden Bazillen. Münch. med. Wochenschr. 1916, Heft 22.
160. Meyerhof, Max, Über einige biologische und tierpathogene Eigenschaften des Bazillus Proteus (Hauser). Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 1898, **24**.
161. Michaelis, Wolfgang, Der Einfluß des Nährbodens auf die Weil-Felixsche Reaktion. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Heft 23 u. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1921, **91**, S. 498.
162. Möllers, B., und G. Wolff, Die bisher mit der Fleckfieberschutzimpfung gemachten Erfahrungen. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Heft 25 u. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1919, **83**, S. 41.
163. — — Experimentelle Fleckfieberuntersuchungen. Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Heft 13.
164. — — Zur Frage der Fleckfieberschutzimpfung. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Heft 18.
165. Monziols et Collignon, Essais de vaccinothérapie du typhus exanthématique par un vaccin iodé á Proteus X19. Bull. et mém. de la soc. méd. des hop. de Paris **36**. Jahrg., S. 462.
166. Much und Soucek, Proteusinfektionen. Deutsche med. Wochenschr. 1917, Heft 38.
167. Mühlens, P., und D. Stojanoff, Beiträge zur Weil-Felixschen Reaktion nebst Beobachtungen über die Gruber-Widalsche Reaktion bei Flecktyphus. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1917, Heft 13.

168. Neuber, B., Ein Fleckfieberdiagnostikum. Münch. med. Wochenschr. 1917, Heft 21.
169. Neukirch, Paul, Über Versuche prophylaktischer Impfung gegen Fleckfieber. Med. Klinik 1917, Heft 11.
170. — Zweite Mitteilung. Berl. klin. Wochenschr. 1918, Heft 16.
171. Nicolle et Comte, Sur la présence fréquente d'un pouvoir agglutinant vis-a-vis du *Micrococcus melitensis* dans le sang des malades atteints de typhus exanthématique. Sa valeur diagnostique. Bull. soc. path. exot. 1910, 3, Nr. 4, S. 214.
172. Oettinger, W., Zur Praxis und Theorie der Weil-Felixschen Reaktion. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 1918, 80, Heft 6.
173. Otto, R., Über den augenblicklichen Stand der mikrobiologischen Fleckfieberdiagnose. Med. Klinik 1916, Heft 44.
174. — Über Immunitätsreaktionen mit dem Bazillus Weil-Felix und über seine ätiologische Bedeutung für das Fleckfieber. Bemerkungen zu der Arbeit Prof. Friedbergers in Nr. 42/44 der deutschen medizinischen Wochenschrift 1917. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Heft 7 u. 35.
175. — Die Proteus-X-Bazillen und die Weil-Felixsche Reaktion beim Fleckfieber. Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Heft 30.
176. — und Dietrich, Beiträge zur Rickettsien-Frage. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Heft 19.
177. — Beiträge zur experimentellen Fleckfieberinfektion des Meerschweinchens. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 1918, 82, Heft 5.
178. — und Papamarku, Weitere Beiträge zur experimentellen Fleckfieberinfektion des Meerschweinchens. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 1920, 84, S. 12.
179. — und Rothacker, Zur Fleckfieberschutzimpfung. Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Heft 3.
180. Ornstein, O., Befunde von paragglutinierenden Typhus- und Kolibazillen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1918, 85, S. 374.
181. Paneth, L., und F. Schwarz, Agglutinationsstudien bei Fleckfieber. Arch. f. Hyg. 1917, 86.
182. Papamarku, Beiträge zur Serodiagnostik des Fleckfiebers. Zentralbl. f. Bakteriol. Parasitenk. u. Infektionskrankh. 1915, 77, S. 186.
183. — Weitere Beiträge zur Komplementbindungsreaktion beim Fleckfieber. Berl. klin. Wochenschr. 1917, Heft 27, S. 649.
184. — Beitrag zur Frage der Weil-Felixschen Reaktion und der Paragglutination. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1918, 87.
185. Perls, W., Zur Frühdiagnose des Fleckfiebers. Therap. d. Gegenw. 1917, S. 395.
186. Plotz, Oltitzky und Baehr, Die Ätiologie des Fleckfiebers. Berlin und Wien 1917.
187. Popper, Über Fleckfieber ohne Exanthem. Wien. klin. Wochenschr. 1917, Heft 44.
188. Popoff, Über den Wert der Agglutinationsreaktionen bei der Diagnosesstellung der Typhus-, Paratyphus- und Fleckfiebererkrankungen. Med. Klinik 1918, Heft 31.
189. Prausnitz, Carl, Weil-Felixsche Reaktion und X19-Immunserumagglutination. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 1920, 84, S. 103.
190. Predtjetchensky, W., Zur Frage über den Flecktyphuserreger. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 1910, 55, S. 212.
191. — Weitere Untersuchungen über den Flecktyphuserreger. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 1911, 58, S. 106.
192. Rabinowitsch, M., Zur Ätiologie des Flecktyphus. Arch. f. Hyg. 1909, 71, S. 331.
193. — Über die Komplementbindung bei Flecktyphus durch den wässerigen Extrakt aus dem Flecktyphuserreger. Dtsch. med. Wochenschr. 1912, S. 2018.
194. — Über den Flecktyphuserreger. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 2451.
195. — do. Berl. klin. Wochenschr. 1914, S. 1458.
196. Reichenstein, J., Über Komplementbindung bei Fleckfieber mit X19. Deutsche med. Wochenschr. 1917, Heft 18.
197. — und S. Silbiger, Die Agglutinationskurve der typhösen Erkrankungen und des Fleckfiebers. Münch. med. Wochenschr. 1917, Heft 23.

198. Reichenstein, Marek, Fleckfieber und Widalsche Reaktion. Feldärztl. Blätter der k. u. k. 2. Armee 1916, Heft 11.
199. Reinhardt, Ferd., Zur Diagnose des Fleckfiebers mittels der Weil-Felixschen Reaktion. Wien. klin. Wochenschr. 1919, Heft 35.
200. van der Reis, V., Zur Agglutinabilität des Weil-Felix-Bazillus. Münch. med. Wochenschrift 1919, Heft 38.
201. — Frühdiagnose eines Fleckfieberfalles durch die Hautreaktion von Friedberger-van der Reis. Med. Klinik 1920, Heft 23, S. 601.
202. Rimpau, Bakteriologische Befunde bei Untersuchungen darmkranker Kinder. Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte 1911, 38, S. 384.
203. Ritz, Zur Frage der experimentellen Fleckfieberinfektion. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Heft 21.
204. da Rocha-Lima, H., Zur Ätiologie des Fleckfiebers. Beiheft zu Bd. 27 Zentralbl. f. allg. Pathol. 1916; Berl. klin. Wochenschr. 1916, Heft 21; Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. in Warschau 1916, S. 143.
205. — Untersuchungen über Fleckfieber. Münch. med. Wochenschr. 1916, Heft 39.
206. — Zum Nachweis der Rickettsia Prowazeki bei Fleckfieberkranken. Münch. med. Wochenschr. 1917, Heft 1.
207. — Die Ätiologie des Fleckfiebers. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. (Lubarsch-Ostertag) 1919, 19. Jahrg., 1 Abt.
208. — Zur Ätiologie des Fleckfiebers. Bemerkungen zu den in Nr. 38 u. 41 dieser Wochenschrift erschienenen Aufsätzen von Toepfer und Schüller. Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Heft 44.
209. Rosenberg, S., Symptomlos verlaufende Fleckfieberfälle. Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Heft 35.
210. Roßberger, S., Zur Ätiologie des Flecktyphus. Wien. klin. Wochenschr. 1915, Heft 25.
211. Sachs, H., Zur Serodiagnostik des Fleckfiebers. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Heft 31.
212. — Zur Kenntnis der Weil-Felixschen Reaktion. Ebenda 1918, Heft 17.
213. — und H. Schloßberger, Untersuchungen über die thermostabilen Rezeptoren der X-Stämme, mit Beiträgen zur Kenntnis der Weil-Felixschen Reaktion. Arb. a. d. Inst. f. exp. Therap. 1919, Heft 6.
214. Sachs-Mücke, Beobachtungen über die agglutinierende Wirkung spezifischer Ruhrsera auf andersartige Bakterien aus den Stühlen Ruhrkranker. Med. Klinik 1917, Heft 6.
215. Salpeter, M., und A. Schmitz, Beitrag zur Fleckfieberdiagnose. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1918, 85, Heft 2.
216. Salubritätskommission, Erfahrungen über Fleckfieber. Feldärztl. Blätter der k. u. k. 2. Armee 1916, Heft 11.
217. Schaeffer, Hans, Untersuchungen über Proteusbazillen. Zugleich ein Beitrag zur Theorie der Weil-Felixschen Reaktion. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 1919, 83, Heft 6.
218. Schiff, Fr., Ein haltbares Präparat zur Fleckfieberreaktion nach Weil-Felix. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Heft 41.
219. — Zur Agglutinabilität des Weil-Felixschen Bazillus. Münch. med. Wochenschr. 1919, Heft 6.
220. — Zur Theorie der Weil-Felixschen Reaktion. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig., 1920, 29, S. 11.
221. — und E. Nathorff, Untersuchungen zur Serologie des Fleckfiebers. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig., 1920, 30, S. 482.
222. Schloßberger, H., Über Beziehungen des Bazillus Weil-Felix X19 zum Fleckfieber. Med. Klinik 1918, Heft 51.
223. Schürer, J., und W. Stern, Zur serologischen Diagnose des Fleckfiebers. Münch. med. Wochenschr. 1917, Heft 27.
224. — und G. Wolff, Über die Bedeutung der Proteusbazillen beim Fleckfieber. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 1919, 82, Heft 7.

225. Schwarzkopf, Emil, Die Bedeutung der Weil-Felixschen Reaktion für die Diagnose Flecktyphus. Wien. med. Wochenschr. 1917, S. 1884.
226. Seiffert, W., Untersuchungen über die Beziehungen zwischen der schwärmenden und der nichtschwärmenden Form des Proteus X19. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig.**, 1920, **30**, Heft 5/6, S. 551.
227. Seyfarth, C., Die Weil-Felixsche Reaktion bei Malaria und Rekurrens und Mischinfektionen dieser Krankheiten mit Fleckfieber. Med. Klinik 1918, S. 1113.
228. Siebert, Klinisches und Epidemiologisches über Fleckfieber. Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. u. z. Immunitätsforsch. 1917, **6**.
229. Soucek, Alfred, Zur klinischen und serologischen Diagnose des Fleckfiebers. Münch. med. Wochenschr. 1916, Heft 51.
230. Spät, Wilhelm, Zur Frage des Flecktyphus auf dem galizischen Kriegsschauplatz. Wien. klin. Wochenschr. 1915, Heft 41 u. 49.
231. Starkenstein, E., Fleckfieberstudien. Wien. klin. Wochenschr. 1917, Heft 5.
232. — und R. Zitterbart, Beiträge zur Therapie des Fleckfiebers. Untersuchungen der Zerebrospinalflüssigkeit bei Fleckfieberkranken. Med. Klinik 1917, Heft 29.
233. — — Experimentelle und klinische Untersuchungen über das Verhalten gleichzeitig anwesender Antigene und Antikörper. (Zur Bewertung der Gruber-Widalschen Reaktion bei Fleckfieber.) Wien. klin. Wochenschr. 1918, Heft 50.
234. Steiner, W., Über die Komplementbindung von Fleckfiebersera mit Extrakten von Proteus X19. Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Heft 41.
235. Sterling, St., und K. Sterling, Beitrag zur Weil-Felixschen Reaktion. Wien. klin. Wochenschr. 1917, Heft 31.
236. Sternberg, C., Serologische und bakteriologische Befunde bei Fleckfieberkranken. Wien. klin. Wochenschr. 1919, Heft 38.
237. Stöcklow, Ein Beitrag zum Fleckfieber. Feldärztl. Blätter der k. u. k. 2. Armee 1916, Heft 11.
238. Toepfer, H., Der Fleckfiebererreger in der Laus. Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Heft 41.
239. — Zur Ätiologie des Fleckfiebers. Erwiderung auf die Bemerkungen von Rocha-Lima in Nr. 44. Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Heft 49.
240. — und H. Schüßler, Zur Ätiologie des Fleckfiebers. Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Heft 38.
241. Tschipeff und Fürst, Beobachtungen über Paratyphus A in Bulgarien. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Heft 28.
242. Violle, H., Le typhus exanthématique et les réactions d'agglutination. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **83**, S. 283.
243. Vitecek, Vl., Die klinische Bedeutung der Weil-Felixschen Reaktion. Wien. klin. Wochenschr. 1917, Heft 31.
244. Wagner, Richard, Über Komplementbindung mit Proteusantigen bei Flecktyphus. Münch. med. Wochenschr. 1917, Heft 24.
245. Walko, Über Fleckfieber und hämorrhagischen Typhus. Wien. klin. Wochenschr. 1916, Heft 11.
246. Weber, R., Über die Gruppe des Bazillus Proteus vulgaris. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 1903, **33**, S. 753.
247. Weil, E., Über Varianten des Stammes X19. Wien. klin. Wochenschr. 1920, Heft 3.
248. — Über die Bewertung der Agglutinationsreaktionen bei Fleckfieber mit verschiedenen Mikroorganismen. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Heft 13.
249. — und A. Felix, Zur serologischen Diagnose des Fleckfiebers. Wien. klin. Wochenschrift 1916, Heft 2.
250. — — Über die Beziehungen der Gruber-Widalschen Reaktion zum Fleckfieber. Wien. klin. Wochenschr. 1916, Heft 31.
251. — — Serologische Fleckfieberdiagnose. Feldärztl. Blätter der k. u. k. 2. Armee 1916, Heft 5.
252. — — Die Kurve der Fleckfieberagglutination und ihre praktische Verwertung. Feldärztl. Blätter der k. u. k. 2. Armee 1916, Heft 11.
253. — — Untersuchungen über das Wesen der Fleckfieberagglutination. Wien. klin. Wochenschr. 1917, Heft 13.

254. Weil, E. und A. Felix, Weitere Untersuchungen über das Wesen der Fleckfieber-agglutination. Wien. klin. Wochenschr. 1917, Heft 48.
255. — — Merkblatt zur serologischen Fleckfieberdiagnose nach Weil-Felix. Münch. med. Wochenschr. 1918, Heft 1.
256. — — Untersuchungen über die gewöhnlichen Proteusstämmen und ihre Beziehungen zu den X-Stämmen. Wien. klin. Wochenschr. 1918, Heft 23.
257. — — Über die Doppelnatur der Rezeptoren beim Paratyphus β . Wien. klin. Wochenschrift 1918, Heft 36.
258. — — Über den Doppeltypus der Rezeptoren in der Typhus-Paratyphus-Gruppe. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig., 1920, 29, S. 24.
259. — — Serologische Untersuchungen von Kaninchen nach Behandlung mit Fleckfiebervirus. Wien. klin. Wochenschr. 1920, Heft 20.
260. — — Über die Bedingungen der Agglutininbildung durch das Fleckfiebervirus. Wien. klin. Wochenschr. 1920, Heft 30.
261. — — Über das Verweilen des Fleckfiebervirus im Meerschweinchenorganismus. Wien. klin. Wochenschr. 1920, Heft 36.
262. — und F. Mitzenmacher, Über die Doppelnatur der Rezeptoren in der Typhus-Paratyphus-Gruppe. Wien. klin. Wochenschr. 1918, Heft 46.
263. — — Zur Arbeit von Epstein in Wien. klin. Wochenschr. 1918, Heft 36; Zur Frage der Spezifität der X-Stämme und der Weil-Felixschen Agglutination bei Fleckfieber und Erwiderung auf vorstehenden Artikel. Wien. klin. Wochenschr. 1918, Heft 43.
264. — Experimentelle und klinische Beiträge zum Fleckfieber. Bemerkungen zur Arbeit von Dr. O. Löwy in Nr. 18 der Wiener klinischen Wochenschrift nebst Erwiderung. Wien. klin. Wochenschr. 1919, Heft 31.
265. — und V. Kafka, Über die Durchgängigkeit der Meningen besonders bei der progressiven Paralyse. Wien. klin. Wochenschr. 1911, Heft 10.
266. — und W. Spät, Die Bedeutung der Widalschen Reaktion für die Diagnose des Flecktyphus. Wien. klin. Wochenschr. 1915, Heft 8.
267. — und A. Soucek, Die zerebralen Erscheinungen und die meningeale Permeabilität bei Fleckfieber. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Heft 30.
268. Weltmann, Oskar, Die Trübungsreaktion bei Fleckfieber. Feldärztl. Blätter der k. u. k. 2. Armee 1916, Heft 16.
269. — Die Trübungsreaktion nebst Beobachtungen über die Widal- und Weilsche Reaktion bei Fleckfieber. Wien. klin. Wochenschr. 1916, Heft 19.
270. — Weiterer Beitrag zur serologischen Fleckfieberdiagnose. Wien. klin. Wochenschr. 1917, Heft 13.
271. — und Seufferheld, Erhöhung der Empfindlichkeit der Weil-Felixschen Reaktion durch Züchtung des X19 auf Traubenzuckeragar. Wien. klin. Wochenschr. 1918, Heft 52.
272. — und Molitor, Über die Serumreaktionen bei einem Fall von X19-Infektion (Mischinfektion mit Paratyphus A) in ihrer Beziehung zur Weil-Felixschen Fleckfieber-Reaktion. Wien. klin. Wochenschr. 1919, Heft 25.
273. Werner und Leoneanu, Zur Serologie des Fleckfiebers. Münch. med. Wochenschr. 1918, Heft 22.
274. — — Zur Serologie des Fleckfiebers, insbesondere über Immunisierung mit Proteus X19. II. Mitteilung. Münch. med. Wochenschr. 1918, Heft 49.
275. Wilenko, G. G., Zur Diagnostik des Fleckfiebers. Med. Klinik 1918, Heft 5.
276. Wilson, W. J., The etiology of Typhus fever. Journ. of hyg. 1910, 10, S. 155.
277. — Typhus-Fever and the so-called Weil-Felix-Reaktion. Brit. med. Journ. 1917 S. 825.
278. — The Wilson-Weil-Felixreaction in typhus fever. Journ. of hyg. 1920, 19, Nr. 1, S. 115.
279. Wolf (Hanau), Die Weil-Felixsche Reaktion. Zeitschr. f. Medizinalbeamte 1917, 30, S. 513.
280. Wolff, Georg, Zur Ätiologie der Weil-Felixschen Reaktion. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Heft 48.

- 596 Georg Wolff: Die Theorie, Methodik und Fehlerquellen der Weil-Felixschen Reaktion.
281. Wolff, Georg, Fehlerquellen der Weil-Felixschen Reaktion. Münch. med. Wochenschrift 1919, Heft 19.
 282. — Zur Kenntnis von der Verbreitung agglutinabler Proteusstämmes des Typus X19 (Weil und Felix). Berl. klin. Wochenschr. 1919, Heft 21.
 283. — Untersuchungen über Fehlerquellen der Weil-Felixschen Reaktion und die Verwertbarkeit erhitzter Bazillenaufschwemmungen zur Fleckfieberdiagnose. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1919, **89**, S. 364.
 284. — Die Theorie der Weil-Felixschen Reaktion. Berl. klin. Wochenschr. 1920, Heft 35.
 285. Zeiß, Heinz, Zur Ätiologie des Fleckfiebers. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Heft 39.
 286. — Die Züchtung des spezifischen Proteusstammes X19 bei Fleckfieber. Arch. f. Hyg. 1918, **87**, S. 246.
 287. — Beitrag zur Fleckfieberschutzimpfung mit defibriertem Blut. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1919, **23**, Heft 18.
 288. Zlocisti, Th., Die Weil-Felixsche Fleckfieberreaktion und ihre klinische Bedeutung. Zeitschr. f. klin. Med. 1917, **85**, S. 197.
 289. — Die Beziehungen des Widal-Gruber zum Fleckfieber und zur Weil-Felix-Reaktion. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1918, **22**, Beiheft 3.
 290. — Zur Epidemiologie des Fleckfiebers. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1919, **89**, S. 387.
 291. — Epidemiologie und Diagnostik des Fleckfiebers. Weichardts Ergebnisse 1920, Band IV, S. 100.

IX. Neue Ergebnisse der Milzbrandforschung und Milzbrandbekämpfung.

Von

Kurt Poppe-Charlottenburg.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
1. Vorkommen des Milzbrandes	597
2. Biologie des Milzbrandbazillus (Morphologie, Wachstum, chemische Leistungen, Sporenbildung, Variation und Mutation, Widerstandsfähigkeit, experimentelle Pathogenese, Pseudomilzbrandbazillen)	600
3. Milzbranddiagnose (bakteriologischer Nachweis, Serumdiagnose)	619
4. Pathologie und Therapie des Milzbrandes (Milzbrand der Tiere, Milzbrand des Menschen, Pseudomilzbrand, Behandlung)	632
5. Immunität und Impfung	645
6. Verbreitung und Übertragung des Milzbrandes	658
7. Bekämpfung des Milzbrandes	667

Die nachstehende Zusammenstellung gibt einen Überblick über den derzeitigen Stand der Milzbrandforschung und Milzbrandbekämpfung. Berücksichtigt wurden die in der Zeit von 1912—1920 erschienenen und, soweit es erforderlich war, auch einige ältere Arbeiten. Die ausländische Literatur konnte infolge der Abschließung Deutschlands nur teilweise benutzt werden. Hinsichtlich der vor dem Jahre 1912 erschienenen Arbeiten wird als **Quellenangabe** auf die zusammenfassende Abhandlung über Milzbrand von Sobernheim verwiesen (Kolle-Wassermann, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. 3, 1913).

1. Vorkommen des Milzbrandes.

Die Milzbrandinfektion tritt gewöhnlich unter dem Bilde des allgemeinen Milzbrandes, einer akut und tödlich verlaufenden Krankheit septikämischen Charakters, oder in Form des lokalen Milzbrandes, der *Pustula maligna*, in die Erscheinung. Der Milzbrand, der nach den geschichtlichen Überlieferungen zu den am längsten bekannten Tierseuchen gezählt wird, ist primär eine Tierseuche, die sekundär auf den Menschen übertragen werden kann. Der Begriff Milzbrand dürfte im veterinär- und auch im sanitätspolizeilichen Sinne dahin zu erweitern sein, daß darunter nicht nur die durch den typischen Milzbrand-

bazillus hervorgerufenen Erkrankungen, sondern auch die Fälle zu verstehen sind, bei denen milzbrandähnliche Veränderungen durch sog. Pseudomilzbrandbazillen erzeugt worden sind.

Der Milzbrand gehört in allen Kulturstaaten zu den anzeigepflichtigen Seuchen. In Deutschland ist die Anzeigepflicht für den Tiermilzbrand nach §§ 32—34 des Reichsviehseuchengesetzes vom 26. Juni 1909 und den §§ 94—107 der hierzu erlassenen Ausführungsbestimmungen des Bundesrats vom 7. Dezember 1911 vorgeschrieben. Für den menschlichen Milzbrand ist die Meldepflicht seit 1. Januar 1910 eingeführt.

Der Milzbrand ist in allen Erdteilen verbreitet und hat in den Ländern, in denen eine geordnete Tierseuchenkontrolle fehlt, große Ausdehnung erlangt. Während der Milzbrand in Kulturstaaten mit geregelter Tierseuchenbekämpfung meist nur sporadisch und in Einzelfällen auftritt, kommt er in Osteuropa und in Asien auch in neuerer und in der neuesten Zeit noch enzootisch vor. Besonders in den weiten Gebieten Innerasiens, wo von einer tierärztlichen Überwachung keine Rede sein kann, ist der Milzbrand heimisch (sibirische Pest). In Afrika, in Mittel- und Südamerika kommen ebenfalls noch Epizootien von Milzbrand zur Feststellung. Die als Garrotilho der Rinder (Marchoux und Salimbeni) und der Schweine (Carini) in Brasilien bezeichneten Tierkrankheiten sind Milzbrandepizootien. Diese außereuropäischen Brutstellen des Milzbrandes sind in veterinär- und sanitätspolizeilicher Beziehung von großer Bedeutung, da der Anlaß für Seucheneinschleppungen in vielen Fällen auf aus diesen Gebieten stammende tierische Erzeugnisse zurückzuführen ist. Von den europäischen Staaten steht hinsichtlich des Vorkommens Rußland immer noch an erster Stelle (1913: 34667 Fälle), wo auch jetzt noch jährlich zahlreiche Menschen der Krankheit zum Opfer fallen. Enzootische Herde finden sich ferner in Südungarn, in den Balkanländern und in Frankreich, wo die Seuche früher in ziemlichem Umfange geherrscht hat.

Im Deutschen Reiche war der Milzbrand in früheren Jahren ebenfalls sehr stark verbreitet. Dank einer geregelten Veterinärpolizei und der sonst vom Staate getroffenen Vorkehrungen (Entschädigung) ist aber die Seuche jetzt sehr eingedämmt worden. In den Regierungsbezirken Schleswig, Hannover, Wiesbaden und Düsseldorf, auch in der Provinz Sachsen kommen die meisten Fälle vor, während die eigentlichen Herde des Schweinemilzbrandes die Schweinemastgebiete in Oldenburg, Bremen, Nord- und Nordwesthannover und Schleswig-Holstein sind (Francke, Glage). Im Deutschen Reiche wurden nach den für die Jahre 1912—1919 vorliegenden amtlichen Ausweisen (Medizinalstatistische Mitteilungen, Jahresbericht über die Verbreitung der Tierseuchen) beim Menschen 885 und bei Haustieren 28113 Milzbrandfälle festgestellt.

Aus nachstehenden Zahlen ergibt sich, daß seit dem Jahre 1914 die Zahl der amtlich ermittelten Milzbrandfälle sowohl bei Menschen als auch bei Haustieren erheblich abgenommen hat. Diese seit Kriegsausbruch bemerkbare Abnahme ist damit zu erklären, daß während des Krieges die Einfuhr von tierischen Rohstoffen und von ausländischen Futtermitteln vollständig aufgehört hat. Wenn auch zu berücksichtigen ist, daß durch die Kriegsverhältnisse eine wesentliche Verminderung des Viehbestandes eingetreten ist, so beträgt doch andererseits die Abnahme der Milzbrandhäufigkeit, von 1914 auf 1919 berechnet, beim Rinde 85%, beim Schweine sogar 98%; Zahlen, die der Abnahme

Jahr	Mensch	Davon Todesfälle	Pferd	Rind	Schaf	Ziege	Schwein	Insgesamt bei Haustieren
1912	274	36 = 13,1%	153 (150) ¹⁾	5121 (4967)	376 (376)	11 (11)	622 (559)	6283 (6063)
1913	224	33 = 14,7%	97 (92)	4498 (4267)	207 (207)	21 (20)	1993 (1863)	6816 (6449)
1914	202	40 = 19,8%	57 (49)	4218 (4027)	192 (186)	8 (8)	2706 (2577)	7181 (6847)
1915	67	14 = 20,9%	13 (12)	2077 (2022)	194 (192)	2 (2)	112 (106)	2398 (2334)
1916	37	6 = 16,2%	16 (16)	1937 (1667)	224 (222)	10 (10)	133 (126)	2320 (2041)
1917	34	11 = 32,4%	13 (13)	1064 (1029)	254 (253)	5 (5)	34 (34)	1370 (1334)
1918	29	7 = 24,1%	22 (22)	826 (768)	119 (119)	5 (5)	30 (27)	1002 (941)
1919	18	2 = 11,1%	15 (15)	600 (577)	79 (77)	2 (2)	47 (36)	743 (707)

des deutschen Viehbestandes bei weitem nicht entsprechen (1914: 21,8 Mill. Rinder und 25,3 Mill. Schweine; 1918: 17,6 Mill. Rinder und 10,3 Mill. Schweine). Beim Menschen haben die Milzbrandfälle von 1914 auf 1919 um 91%, von 1912 auf 1919 sogar um 93% abgenommen, wobei auffällt, daß die Prozentzahl der Todesfälle während der Kriegszeit (1914/18) zugenommen hat. Bei Tieren ist die Mortalität immer noch auf 95–98–100% zu schätzen. Da bei Haustieren in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle die Diagnose am verendeten Tier gestellt wird, können bestimmte Schlüsse aus der Zahl der Fälle im Vergleich zur Zahl der Todesfälle nicht gezogen werden. Die Zahlen über das Vorkommen des Milzbrandes bei Menschen und bei den Haustieren sind miteinander nicht zu vergleichen, weil bei den Haustieren fast jeder bei der klinischen Untersuchung oder bei der Zerlegung (Fleischbeschau) verdächtige Fall zur Anzeige kommt, da dem Tierbesitzer für an Milzbrand umgestandene Tiere eine Entschädigung vom Staat gezahlt wird. Da die Entschädigungspflicht vom Nachweis der Milzbrandbazillen abhängig gemacht ist, kommen mehr oder weniger sämtliche tierischen Milzbrandfälle zur bakteriologischen Untersuchung. Beim Menschen liegen diese Verhältnisse anders, weil auch nach Einführung der Anzeigepflicht (1. Januar 1910) in der Regel nur die Fälle zur Meldung kommen, bei denen auf Grund des Vorberichtes (Beruf) oder der ausgesprochenen klinischen Symptome ein bestimmter Verdacht vorliegt.

Was das Geschlecht der erkrankten Menschen anbelangt, so überwiegen die Männer ganz bedeutend, entsprechend der Mehrbeteiligung an den gefährlichen Berufen. Nach den medizinalstatistischen Mitteilungen des Reichsgesundheitsamtes erkrankten im Deutschen Reiche 1912: 254 männliche (20 weibliche) Personen, 1913: 204 (20), 1914: 185 (17), 1915: 62 (5), 1916: 31 (6), 1917: 28 (6), 1918: 20 (9), 1919: 11 (2). Die Zunahme des Anteils, den das weibliche Geschlecht an den Erkrankungen in den letzten Jahren gehabt hat (1916 = 19,4%, 1917 = 21,4%, 1918 = 45%), erklärt sich daraus, daß in den in Betracht kommenden Gewerbebetrieben weibliche Personen in größerer Anzahl als in Friedenszeiten beschäftigt worden sind (1919 = 11,1%). Die Ansteckung im Beruf erfolgte 1912 bei 260 (ohne Zusammenhang mit dem Beruf bei 14) Personen, 1913: 198 (26), 1914: 194 (8), 1915: 64 (3), 1916: 33 (4), 1917: 28 (6), 1918: 24 (5), 1919 = 18 (0). Die starke Abnahme während des Krieges ist auf die Stilllegung zahlreicher Betriebe infolge Materialmangels einerseits und andererseits auf die während der Kriegszeit verminderte Arbeiterschaft zurückzuführen.

¹⁾ Zahl der umgestandenen oder getöteten Tiere in Klammern.

Die wirtschaftliche Bedeutung des Milzbrandes ergibt sich daraus, daß in Deutschland im Jahre 1912 2220471 Mark an Entschädigungen für an Milzbrand (einschließlich Rauschbrand) gefallene Tiere gezahlt worden sind. Da nur der gemeine Wert ohne Rücksicht auf Nutzung und Zuchtqualität entschädigt wird, ist verständlich, welche Werte dem Nationalvermögen durch Milzbrand entgangen sind, wenn man den Ausfall an Fleisch, Milch, Häuten mit in Ansatz bringen würde. Alle Fragen, die mit der Erforschung und der Bekämpfung des Milzbrandes in Beziehung stehen, sind daher auch von besonderer volkswirtschaftlicher Bedeutung.

Der Milzbrand kommt unter natürlichen Verhältnissen in erster Linie bei Pflanzenfressern vor. Rinder erkranken am häufigsten. Unterschiede in den einzelnen Rassen sind nicht festzustellen oder ohne Bedeutung. Das Schaf folgt, was die Verhältnisse in Deutschland anbelangt, an zweiter Stelle, während in Ländern, wo die Schafzucht überwiegt (Australien, Südamerika), diese Tierart am stärksten befallen wird. In den Jahren 1912—1914, als der Milzbrand unter den Schweinen in Deutschland gehäuft aufgetreten ist, hat das Schwein die zweite Stelle eingenommen. Dann folgen Pferd und Ziege. Was das Vorkommen des Milzbrandes bei Pferden anbelangt, so liegen die Verhältnisse in Deutschland besonders günstig, während im Süden und Südosten Europas die Zahl der an Milzbrand erkrankten Pferde im Vergleich zu denjenigen der erkrankten Rinder eine viel höhere ist wie in Deutschland. Nach einer von Burow aufgestellten Berechnung ergeben sich folgende Verhältniszahlen der Milzbranderkrankungen bei Pferden zu denen bei Rindern: Deutschland 3,72%, Rumänien 12,12%, Bosnien und Herzegowina 13,25%, Serbien 10,5%, Italien 5,24% — Ferner kommt der Milzbrand bei wildlebenden Pflanzenfressern (Wild), bei Kamelen, Büffeln, bei Hund und Katze (Fuchs), gelegentlich auch bei Raubtieren vor. Rehe und Hirsche sollen, wie Olt und Ströse berichten, seltener befallen werden, Elche dagegen oft in beträchtlicher Zahl der Seuche zum Opfer fallen. Beim Geflügel kommt der Milzbrand unter natürlichen Verhältnissen kaum zur Beobachtung.

Die Ermittlung der Milzbrandfälle bei den Haustieren erfolgt, soweit die Krankheit oder der Verdacht nicht unmittelbar durch Tierärzte oder Tierbesitzer angezeigt werden, durch die amtstierärztliche Beaufsichtigung der Schlacht- und Viehhöfe, der Abdeckereien, der Händlerställe und anderer Betriebe. Die veterinärpolizeiliche Überwachung der Abdeckereien und Schlachtstätten hat sich in dieser Beziehung als besonders segensreich erwiesen. Auf das gehäufte Vorkommen von Schweinemilzbrand in einigen Gegenden Deutschlands ist durch die Fleischschau aufmerksam gemacht worden. Diese Beobachtungen, die namentlich an den Schlachthöfen in Hamburg (Nieberle, Glage), Bremen (Elsäßer und Siebel), Köln (Francke), Hannover (Preller), in Oldenburg (Greve) und anderen Bezirken Nordwestdeutschlands gemacht wurden, sind in wissenschaftlicher und in praktischer Hinsicht ein Ereignis von großer Tragweite, das die Aufmerksamkeit auf eine ganze Reihe neu zu behandelnder Fragen gelenkt hat (Glage).

2. Biologie des Milzbrandbazillus.

Die Erforschung der Biologie des Milzbrandbazillus ist mit dem Namen des Altmeisters der Bakteriologie Robert Koch so eng verknüpft, daß allein durch

dieses Erstlingswerk sein Name der Nachwelt erhalten ist. Bei allen Beschreibungen seines Lebenswerkes wird dieser bahnbrechenden Arbeit, die das Zeitalter der bakteriologischen Forschung eingeleitet hat, stets an erster Stelle zu gedenken sein (Ficker).

1. Morphologie. Das Milzbrandstäbchen, *Bac. anthracis*, wie es im Blute auftritt, besteht bekanntlich aus einer Einzelzelle oder aus einem Verband von mehreren Bakterienzellen, die durch eine Gallerthülle, die sog. Kapsel, zusammengehalten werden und keine Eigenbewegung besitzen. Der Leib des Stäbchens ist von einer zarten Hülle umgeben, die im hängenden Tropfen deutlich erkennbar und von verschiedener Dicke ist (Marrasini). Im Material, das aus lokalen Veränderungen vom Schweine stammt, fällt die Länge und Breite der Bazillenverbände auf, die häufig geknickt, spiralgewunden und deren Kapselabschnitte besonders an den Enden kolbig aufgetrieben sind (Mießner und Lütje). Die Schweinemilzbrandbazillen unterscheiden sich von den gewöhnlichen Bazillen in der Mehrzahl der Fälle auch dadurch, daß der Protoplasmaleib bei Doppelfärbung sich nicht mehr färbt, wohl aber lange schlauchähnliche, aus aneinandergereihten Bazillen bestehende Gebilde beobachtet werden, bei denen nur noch die Kapsel gefärbt ist (Mießner, Schlegel). Eine ähnliche Erscheinung ist an faulem Milzbrandmaterial festzustellen, in dem die Milzbrandbazillen und deren Kapsel nur schwer färberisch dargestellt werden können (Bazillenschatten, leere Kapseln).

Allgemein wird anerkannt, daß der Milzbrandbazillus im Tierkörper Kapseln bildet. Ob diese Eigenschaft nur im Körper erfolgt und als Ausdruck einer besonderen Widerstandsfähigkeit zu gelten hat, ist eine immerhin noch strittige Frage. Gruber und Futaki, Preiß u. a. sehen die Kapsel als eine besondere Schutzvorrichtung der lebenden (tierischen oder animalisierten) Bazillen gegenüber den milzbrandfeindlichen Körpersäften an, während Bail, Fiscoeder, Slavo u. a. der Ansicht sind, daß die Kapsel nur einen unter besonderen Verhältnissen zu beobachtenden Quellungszustand darstellt, der die Kapsel für den Farbstoff erst zugänglich macht. Auch in künstlichen Nährböden zeigt der Milzbrandbazillus unter Umständen Kapselbildung. Fiscoeder wies nach, daß bei Züchtung im Blutserum der verschiedensten Tierarten kapseltragende Bazillen neben vereinzelt auftretenden Bazillen ohne Kapseln auftreten. Da nach einiger Zeit die kapsellosen Bazillen in Serumkulturen überwiegen und die Kapselbazillen fast ganz verschwinden, so glaubt Fiscoeder, diesen Zustand nicht damit erklären zu können, daß das Kapselbildungsvermögen des Serums erschöpft ist, sondern führt diesen Zustand vielmehr darauf zurück, daß die Bazillen im Laufe der Zeit eine gewisse Widerstandsfähigkeit gegen die kapselaufquellende Wirkung des Serums erlangt haben. Da diese Widerstandsfähigkeit von vornherein einzelnen kapsellos wachsenden Stäbchen zukommt, so wäre die Milzbrandbazillenkapsel als ein abnormer, „krankhafter“ Zustand der Stäbchenhülle zu betrachten. Hinsichtlich der Wiederherstellung des Kapselbildungsvermögens hatte Ottolenghi bereits früher festgestellt, daß die Milzbrandbazillen in einem durch längeres Wachstum seiner kapselbildenden Fähigkeit beraubten Serum nach Zusatz von Traubenzucker wieder Kapseln bilden. Die gleiche Beobachtung hat Ciani gemacht, der außerdem beim Durchleiten von Sauerstoff durch ältere Serumkulturen das Kapselbildungsvermögen wieder herstellen konnte. Daß das Serum allein nicht für die Auslösung der Kapsel-

bildung in Frage kommt, hat Rotky gezeigt, dem die Züchtung typischer Kapselbazillen in vollkommen eiweißfreier, durch Dialyse von destilliertem Wasser gegen Serum erhaltener Flüssigkeit gelungen ist. Rotky macht auch darauf aufmerksam, daß die Kapseln, die in durch Zusatz von Traubenzucker regenerierten Serumkulturen gebildet werden, sich von der charakteristischen Milzbrandbazillenkapsel durch ihre viel geringere Breite und dadurch unterscheiden, daß sie sich nicht metachromatisch färben. Im Gegensatz zu der Ansicht von Fiscoeder, der die Bekapselung des Milzbrandbazillus für einen krankhaften Zustand ansieht, hält Süpfle die Auffassung von Gruber und Futaki, daß die Kapsel eine Schutzhülle ist, für die richtige, weil der Verlust der Kapselbildungsfähigkeit nicht die Folge der häufigen Umzüchtung im Serum, sondern der häufigen Umzüchtung auf toten Nährböden überhaupt ist. Versuche von Süpfle und Heß haben bewiesen, daß die Kapselbildung gerade so sicher verloren geht, wenn statt von Serum in Serum fortgesetzt von Schrägagar auf Schrägagar (Kapselbildung geprüft durch Nebenabimpfung auf Serum) übergeimpft wird.

Die Fähigkeit der Milzbrandbazillen außerhalb des Tierkörpers in künstlichen Kulturen kapseltragende Bazillen zu bilden, ist außer im Blutserum nachgewiesen bei Züchtung auf Hühnereiweiß (Kodama) und auf festen Nährböden mit Zusatz von Hühnereiweiß (Steinschneider). Carageorgiadès empfiehlt folgenden Nährboden, auf dem die Bazillen reichlich Kapseln bilden: 60 ccm destilliertes Wasser werden mit 30 ccm Blutserum beliebiger Herkunft, 10 ccm Eiereiweiß, 10 Tropfen neutralem Glycerin und 0,5 ccm 10%iger Sodalösung versetzt und gut gemischt; die Flüssigkeit wird im Autoklaven 15 Minuten auf 115° erhitzt, filtriert und in Röhren abgefüllt, die nochmals 10 Minuten bei 115° sterilisiert werden. Kodama vermutet, daß die Alkaleszenz des Hühnereiweißes diese Wachstumseigentümlichkeit bedingt, weil es ihm gelungen ist, auch auf stark alkalischem Agar kapseltragende Bazillen zu züchten, wenn die Alkaleszenz der einer 200fachen Normalsodalösung entspricht. Bemerkenswert ist, daß auch bei dieser Art der Züchtung nicht sämtliche Stäbchen mit Kapseln ausgestattet sind, sondern ein Teil als reine Kulturbazillen, d. h. ohne Kapseln, wachsen. In entsprechend alkalisiertem Bouillon läßt sich ebenfalls Kapselbildung erzielen. Die durch thermische Abschwächung (Züchtung bei 42,5° nach Preiß) erhaltenen dünn schleimigen Varietäten zeigen sogar auf gewöhnlichem Nähragar Kapselbildung in ziemlichem Umfang.

Über die Beziehungen zwischen Kapselbildung und Infektiosität hat Bail eine Reihe von Untersuchungen angestellt. Bail vertritt den Standpunkt, daß es bisher auf keine Weise gelungen ist, den Milzbrandbazillus, der einmal seine Kapsel verloren hat, wieder zu regenerieren. Wenn ein Milzbrandbazillus einmal die Kapselbildung eingebüßt hat, dann erlangt er selbst nach tagelangem Aufenthalt im Körper des empfindlichsten Versuchstiers nicht die Fähigkeit wieder Kapseln zu bilden; auch der Durchgang durch mehrere Tiere hat keinen Erfolg. Bail erhielt seine Ausgangskulturen durch Erhitzen von sporenfreien Bouillon- oder Serumkulturen auf 44° C. Unter vielen Tausenden von untersuchten Kolonien wurden zwei gefunden, die bei Züchtung im Serum dauernd kapsellos wuchsen. Die Beziehungen zwischen Kapselbildung und Virulenz werden im Abschnitt über die Infektiosität des Milzbrandbazillus besprochen werden.

Über die Struktur der Kapsel berichtet Woloschin, daß sie eine Modifikation der peripherischen Schicht des Ektoplasmas darstellt. Die Kapsel-

bildung beginnt mit Aufquellung dieser Schicht und darauffolgender allmählicher Umwandlung derselben in Kapselsubstanz. Wüstenberg vertritt auf Grund von Untersuchungen im Dunkelfeld die Ansicht, daß die Milzbrandbazillen überhaupt keine Kapsel besitzen, diese kommt vielmehr durch die Einwirkung verschiedener Behandlungsmethoden und Reagentien zustande und ist somit als ein Kunstprodukt anzusehen. Da sich die Kapseln durch Aussalzen mit konzentrierten Leichtmetalllösungen darstellen lassen, beruht die Kapselbildung auf einer Eiweißfällung. Foth weist jedoch im Gegensatz zu Wüstenberg darauf hin, daß die Kapsel der tierischen Bazillen auch im Dunkelfeld bei Einwirkung mannigfacher Reize sichtbar zu machen ist. Daß eine Differenzierung im Dunkelfeld nicht zu erwarten ist, beruhe auf der optischen Wesensart der Dunkelfeldbeleuchtung.

Zur Färbung werden außer den bekannten Methoden (Johne, Klett: Einfach- und Doppelfärbung, Lüpke, Olt, Raebiger, Heim, McFadyean) besonders zur Kapseldarstellung neuerdings die Azur enthaltenden Methylenblaugemische empfohlen, deren Brauchbarkeit früher Heim bereits in Form der sog. „rotstichigen“ Löfflerschen Methylenblaulösung erkannt hatte. Foth hat mehrere derartige von ihm bevorzugte Methoden (Mischungen von Azur und Methylenblau in wechselndem Verhältnis) beschrieben und gibt jetzt dem eosinsäuren Methylazur in Form der Giemsa'schen Lösung den Vorzug. Die nicht fixierten Ausstriche werden mit einigen Tropfen der methyllalkoholischen Giemsa'slösung schnell bedeckt, die nach 30 Sekunden mit der zehnfachen Menge reinen, säurefreien, destillierten Wassers verdünnt werden; in dieser Mischung verbleiben die Präparate je nach Alter des Materials 1—3 oder 5—10 Minuten. Die zentralen Teile des Bazillus erscheinen tiefblau, die Kapsel rot. Die Bedeutung dieser Färbemethode liegt darin, daß in Zerfall begriffene oder bereits zerfallene Stäbchen aus altem Milzbrandmaterial in charakteristischer Weise scharf und bestimmt dem Auge sichtbar gemacht werden können, selbst in solchen Fällen, wo andere Färbemethoden versagen. Pfeiler und Scheyer haben ebenfalls auf den Wert der Giemsa'slösung für die Färbung faulenden Materials hingewiesen, in dem die Milzbrandbazillen und ihre Kapseln nur noch schwer oder gar nicht mit den üblichen Kapselfärbemethoden nachgewiesen werden können. Nach Pfeiler und Scheyer leistet die Giemsa'smethode ganz Hervorragendes für die Darstellung der sog. „ausgefauten“ Kapseln, d. s. Kapseln, in denen die Bazillenleiber schon zugrunde gegangen sind. Dagegen eignet sich die Giemsa'sfärbung für die Darstellung von gut erhaltenen Milzbrandbazillen in frischem Material bei weitem nicht so gut wie die eigentlichen Kapselfärbungsmethoden (Johne, Klett, Olt), wenn diese von gewandter Hand ausgeführt werden. Als besonders geeignete Kapselfärbemethode hat Foth die zweizeitige Doppelfärbung mit Giemsa'slösung in Form des Hollborn'schen Farbgemisches empfohlen. Bei dieser Art der Färbung erscheinen die Kernstäbchen der Milzbrandbazillen tiefblau; die Kapseln leuchtend rot; alle anderen Bazillen blau; die zerfallenden Milzbrandbazillen als größere und kleinere Kernstäbchen mit freien, oft ziemlich breiten, an den Enden scharf abgeschnitten erscheinenden roten Kapseln oder Kapselstücken. Da solche Gebilde sich nur beim Milzbrand finden, hat diese Erscheinung nach Foth diagnostische Bedeutung.

Hinsichtlich der von McFadyean bekannt gegebenen Methode (1%ige wäßrige Lösung von Methylenblau medicinale), die mit der Heimschen Ähnlich-

keit hat, weist Holmes darauf hin, daß die wenig befriedigenden Ergebnisse von Mitter darauf zurückzuführen sind, daß die Ausstrichpräparate zu stark in der Flamme fixiert wurden. Wenn Blut- und Organausstriche nicht länger als eine Sekunde und so fixiert werden, daß die Flamme die Unterseite des Objektträgers nicht berührt, dann erhält man gute Bilder (Violett-färbung der Bazillen, Rosafärbung der Kapseln). Um mit den üblichen Kapsel-färbungsmethoden befriedigende Ergebnisse zu erhalten, ist zu beachten, daß eine nicht zu starke Fixierung des vollkommen lufttrockenen Präparates nicht in, sondern oberhalb der Flamme vorgenommen wird. Das bei verschiedenen Färbungen notwendige Erhitzen schadet dann viel weniger als wenn die Präparate vorher in der Flamme geröstet worden sind.

Steinschneider hat die von Proca zur Unterscheidung von lebenden und abgestorbenen Bakterien angegebene Methode (Ziehlsches Karbolfuchsin 8 ccm, destilliertes Wasser 100 ccm, Löfflersches Methylenblau 100 ccm; möglichst dünne und vorsichtig fixierte Ausstriche; Färbung höchstens 1 Minute) an Milzbrand mit dem Ergebnis nachgeprüft, daß mittels dieses Verfahrens wohl ein gewisser Unterschied zwischen lebenskräftigen und abgestorbenen Bazillen festzustellen ist. Dieser Färbung kommt jedoch nicht die Sicherheit und Regelmäßigkeit zu, daß man allgemeine Schlüsse bezüglich der Lebensfähigkeit der Milzbrandbazillen ziehen kann. Das Tuscheverfahren nach Burri ist, wie u. a. Djoubeljeff und van der Elst gezeigt haben, zur Darstellung der Kapsel der Milzbrandbazillen mit Nachfärbung der nachträglich in Alkohol oder Alkohol-Äther fixierten Ausstriche mit einer Anilinfarbe besonders geeignet: die gefärbten Bazillen, die von den ungefärbten Kapseln umgeben sind, heben sich von dem braunen Untergrund deutlich ab. Zur Negativdarstellung kommt an Stelle der Tusche auch die Cyanochinmethode von Eisenberg (Cyanochin = Farbgemisch aus gesättigter Chinablau- und Cyanosinlösung) in Betracht, wobei sich der rosa gefärbte Milzbrandbazillus innerhalb einer farblosen Schleimhülle darstellt.

2. Wachstum. Das Wachstum des Milzbrandbazillus auf festen Nährböden ist so charakteristisch, daß es in vielen Fällen diagnostische Bedeutung hat. Auf Agar entwickeln sich flache, am Rande mit gleichmäßig geschwungenen lockenartigen Ausläufern versehene, nicht begrenzte Oberflächenkolonien von grauweißer Farbe, die in der Regel infolge Bildung feiner Streifen gestrichelt aussehen. Die Konsistenz der Kolonien ist zäh, jedoch nicht schmierig. Die auf stark alkalischem Agar gezüchteten kapseltragenden Bazillen zeichnen sich durch eine besondere zähe Beschaffenheit und durch ihren im Vergleich zu den auf gewöhnlichem alkalischem Agar gezüchteten Kolonien geringeren Glanz aus. Von diesem typischen Wachstum abweichende Kolonien werden erhalten, wenn die Bazillen bei höherer Temperatur ($42,5^{\circ}$) gezüchtet werden, oder wenn sie durch Fäulnis oder manchmal durch spontane, nicht näher bekannte Verhältnisse abgeschwächt sind. In solchen Fällen erscheinen die Milzbrandkolonien rund und scharf berandet und sind meist von mehr schleimiger Konsistenz (sog. schleimige Varietät). Ähnlich aussehende Kolonien erhielt Zwick aus Organmaterial milzbrandinfizierter grauer Ratten, Blau aus den Lymphknoten vom Rind und Schwein, Poppe aus indischem Knochenmehl, Jaenisch aus einer Mastfutterprobe, die einen Teil des Futters eines an lokalem Milzbrand erkrankten Schweines gebildet hatte. In jedem dieser Fälle handelte es sich um verhältnismäßig

gering virulente, also abgeschwächte Milzbrandbazillen, die bei weiteren Abimpfungen dann charakteristisch wuchsen. Bei mikroskopischer Betrachtung stellen die Oberflächenkolonien stark wellige Gebilde dar, von deren Rand lockenförmig verschlungene Strähnen ausgehen. Gefärbte Abklatschpräparate von Oberflächenkolonien zeigen entsprechend dieser Struktur stark verschlungene parallel gelagerte Bazillenfäden. Die Tiefenkolonien haben eine weniger wellige Beschaffenheit, sondern ein mehr moosähnliches Aussehen. Ähnlich wächst der Milzbrandbazillus auf Gelatine, die zentral verflüssigt wird. Im Gelatinestich zeigt er ein büstenähnliches Wachstum mit feinen Seitenästchen längs des Impfstichs und langsame, an der Oberfläche beginnende Verflüssigung. Daneben kommt ein atypisches Wachstum vor, bei dem längs des Stichkanals die charakteristischen seitlichen Verästelungen nicht auftreten, sondern kurze knotige Verdickungen entstehen. Die Züchtung in Stichkultur in quer erstarrtem Agar, den man durch Fällung mittels Eiweiß vollständig durchsichtig gemacht hat, weist gegenüber dem Gelatinestich gewisse Vorzüge auf, weil einerseits die die Beobachtung störende Verflüssigung fortfällt und andererseits die Züchtung bei 37° vorgenommen werden kann, wodurch es ermöglicht wird, schon am zweiten Tage die typische büstenähnliche Kultur zu erhalten (Pokschischewsky). Das Wachstum auf erstarrtem Serum, das verflüssigt wird, zeigt nichts Besonderes. Auf Kartoffeln wächst der Milzbrandbazillus ziemlich üppig, wenn auch nicht so gut wie auf Agar, wobei die Kultur nach 2—3 Tagen eine schmutzig gelbe Farbe annimmt. Auf festen Nährböden, die als Ersatz des Fleischwassers mit Ringerscher Lösung (Pfeiler und Lentz) hergestellt sind, zeigt der Milzbrandbazillus auf Agar ein schlechteres Wachstum wie auf gewöhnlichem Agar, während auf Ringer-Gelatine ein Unterschied gegenüber Fleischwasser-Gelatine nicht festzustellen ist.

Von differenzierenden Nährböden ist neuerdings von Jaenisch zwecks Ausschaltung der mit dem Milzbrandbazillus in Wettbewerb tretenden Keime ein abgeänderter Endoagar mit 10% statt 1% Pepton Witte und 4% statt 3% Agar empfohlen worden. Auf diesem Nährboden zeigt der Milzbrandbazillus farblose Kolonien, die später einen etwas bräunlichen Farbenton annehmen, deren lockenähnliche Struktur jedoch manchmal nicht so deutlich ausgebildet ist wie auf der gewöhnlichen Agarplatte. Nach Meyer ist jedoch auch ein Endoagar mit 1% Pepton und 4% Agar mit dem gleichen Vorteil zu verwenden. Über das Wachstum auf sterilisiertem (60° oder 115°) tierischen Organmaterial berichten Parhon und Savini. Auf Scheiben von Rinderschilddrüse, Nebenniere, Hoden, Leber, Ovarium und Speicheldrüse wurde gutes Wachstum beobachtet; die Bazillen bilden keine längeren Fäden und neigen leicht zum Zerfall in Einzelstäbchen; die Sporenbildung ist etwas verzögert.

In flüssigen Nährböden zeigt das Wachstum des Milzbrandbazillus einige Besonderheiten. In Bouillon bildet sich ohne Trübung am Boden des Reagenzglases ein aus Bakterienfäden bestehender, flockiger, zarter Niederschlag, der sich beim Aufschütteln in Form feinsten Flocken in der Flüssigkeit verteilen läßt. In Lackmusmolke bilden die Milzbrandbazillen, wie seinerzeit Petruschky schon festgestellt hat, Säure, wodurch die neutrale violett gefärbte Lackmusmolke sich dauernd rötet. Pokschischewsky hat diese Befunde bei Untersuchung von 40 Milzbrandstämmen bestätigen können mit einer einzigen Ausnahme (Lackmusmolke unverändert). Die Rotfärbung der Lackmusmolke

infolge Säurebildung trat schon nach 24 Stunden, deutlicher nach 2 Tagen ein. Milzbrandkulturen in Lackmusmolke bleiben klar und durchsichtig, wobei am Boden des Reagenzgläschens der für Milzbrand in flüssigen Nährböden charakteristische flockige Niederschlag auftritt. Milch wird zur Gerinnung gebracht, nach mehreren Tagen jedoch infolge Peptonisierung wieder verflüssigt. In flüssigem Blutserum der verschiedensten Tierarten, im aktiven wie im inaktivierten, im frischen wie im alten, im verdünnten wie im unverdünnten, selbst im Antimilzbrandserum kommt der Milzbrandbazillus zur Entwicklung (Fischöeder), wobei die Mehrzahl der Bazillen Kapselbildung zeigt. Hinsichtlich des Wachstums im Harn von Mensch und verschiedenen Haustieren hat Hruska festgestellt, daß auch der Harn mit Ausnahme des Pferdeharnes ein guter Nährboden ist.

3. Chemische Leistungen. Die besonderen biochemischen Leistungen des Milzbrandbazillus treten teils in Änderung des Nährsubstrats durch Reduktion oder Säurebildung, teils als Fermentwirkung in Erscheinung. Die Reduktionsfähigkeit des Milzbrandbazillus durch Bildung von Schwefelwasserstoff in 10%iger Peptonlösung ist bewiesen. Neuere Untersuchungen von Sasaki, Takaoki und Otsuka haben gezeigt, daß der Milzbrandbazillus auch aus Cystin, dem Fränkelschen eiweißfreien Nährboden zugesetzt, Schwefelwasserstoff bildet, jedoch nicht aus Schwefel, Taurin und Sulfaten. Eine Merkaptanbildung aus Cystin findet nicht statt. In Bouillon mit Zusatz von Traubenzucker bilden die Milzbrandbazillen Säure, während in Milchzucker- oder Mannitbouillon ein Umschlag der Reaktion nicht eintritt; Gasbildung ist bei keiner von diesen drei Zuckerarten zu beobachten (Pokschischewsky). Weinsäure, Zitronensäure und Apfelsäure werden nicht angegriffen und nicht vergoren (Altobelli). In Lackmusmolke und Milch tritt, wie bereits erwähnt, Säurebildung und dementsprechend Gerinnung der Milch ein, die jedoch nach einigen Tagen peptonisiert und flüssig wird. Daß der Milzbrandbazillus proteolytische Fermente bildet, ist durch die Verflüssigung der Gelatine und des erstarrten Blutserums bewiesen.

Über Bildung von Toxinen berichtet Marxer, daß Filtrate von Milzbrandbouillonkulturen auf Versuchstiere toxisch wirken. Das Gift läßt sich aus den Bazillen mittels Harnstofflösung nicht extrahieren, wohl aber durch Kochen mit Säure. Das Filtratgift ist als Endotoxin aufzufassen und steht dem Anaphylatoxin nahe. Schoettle ist es jedoch nicht gelungen, in Kulturen sowie in Blut- und Organauszügen milzbrandkranker Tiere auf Meerschweinchen pathogen wirkende Toxine nachzuweisen. Da möglicherweise Gifte bei der natürlichen Milzbrandinfektion eine Rolle spielen, so bedarf die Frage der Giftbildung weiterer Klärung. Das Ausbleiben der Blutgerinnung beim Vorhandensein von Milzbrand und manche andere Erscheinungen lassen vermuten, daß eine Giftwirkung der Bazillen im Körper ausgelöst wird. Da die Darstellung eines Giftes aber nicht einwandfrei gelungen ist, so schließt Sobornheim, daß die Milzbrandbazillen ein Gift bilden, das von den bisher studierten Bakteriengiften nach der chemischen Beschaffenheit und Wirkungsweise weit verschieden sein muß.

Die Frage der Bildung von Hämolsynen ist bisher ebenfalls noch nicht endgültig entschieden. Die bekannte Tatsache, daß das Blut der an Milzbrand verendeten Tiere nicht geronnen und vollständig hämolytisch (lackfarben) ist, spricht eigentlich dafür, daß der Milzbrandbazillus eine Auflösung des Blutfarbstoffs bewirkt. In diesem Punkt stehen sich mehrere Ansichten gegen-

über. Jarmai, Pokschischewsky und Sirk behaupten, daß die Milzbrandbazillen in Blutnährböden keine Hämolyse erzeugen. Ältere Befunde einer ganzen Reihe von Forschern, wie v. Wunschheim, Sobernheim, Casagrandi, Heyrowsky und Landsteiner, sprechen dafür, daß die Hämolysinsbildung wohl vorhanden, aber nicht konstant ist. M. v. Krogh, Baerthlein und Stedefeder sind dagegen der Ansicht, daß der Milzbrandbazillus auf der Blutagarplatte eine deutliche Hämolyse regelmäßig zeigt. Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, daß diese verschiedenen Befunde auf die benutzte Blutart oder vielleicht auch darauf zurückzuführen sind, daß einmal gewaschenes und andermal nur defibriniertes Blut verwendet wurde. Von den einzelnen Blutarten sind geprüft worden: Kaninchen (M. v. Krogh, Jarmai, Sirk), Ziege (Stedefeder, Sirk), Schaf (M. v. Krogh, Jarmai, Stedefeder), Schwein (Jarmai), Rind (Jarmai, Pokschischewsky), Pferd (M. v. Krogh, Jarmai, Pokschischewsky, Sirk). Das Verhältnis der Blutkörperchen zum Agar war 2 : 5 (Stedefeder), 1 : 4 (Jarmai), 1 : 5 (Pokschischewsky) und 1 : 10 (Sirk). Hinsichtlich der Hämolyse von Rinderblut ist festgestellt, daß der Milzbrandbazillus auf diese Blutart nicht hämolytisch wirkt, ähnlich scheint sich Pferdeblut zu verhalten. Mit Blut vom Schaf und von der Ziege, auch mit Kaninchenblut ist, soweit sich aus den vorliegenden Ergebnissen schließen läßt, keine Übereinstimmung der Befunde erhalten worden. Jarmai, der Kapselbildung an den auf serumhaltigen Blutnährböden gezüchteten Bazillen nachwies, führt das Ausbleiben der Hämolyse darauf zurück, daß durch die Kapsel der Austritt der Hämolysine aus den Bazillenleibern verhindert wird. Im Gegensatz hierzu hat Pokschischewsky gezeigt, daß die von ihm auf Blutnährböden gezüchteten Bazillen kapsellos wachsen. Von anderer Seite ist für das Ausbleiben der Hämolyse der verschiedene Grad der Infektiosität verantwortlich gemacht worden, in der Art, daß vollvirulente Bazillen keine Hämolyse, Milzbrandbazillen von geringer Infektiosität aber Hämolyse hervorrufen (Uémara). Baerthlein hält die von ihm beobachtete Blutveränderung durch Milzbrandbazillen für eine Hämopepsie der Blutplatte, bedingt durch den vollständigen Abbau des ganzen Blutes, nämlich des Hämoglobins und der Stromata, wobei der Nährboden hämoglobinfrei und zugleich durchsichtig wird (Hofbildung um die Kolonien). Im Blutbouillon konnten Jarmai und Pokschischewsky eine Hämolysinwirkung des Milzbrandbazillus ebenfalls nicht feststellen. Demgegenüber ist es durch frühere Beobachtungen als voll erwiesen anzusehen, daß Milzbrandbouillonkulturen sowie Filtrate und Bazillenextrakte im Hämolyseversuch nachweisbare blutkörperchenlösende Stoffe bilden (Hämotoxine). Diese Tatsache ist von Pokschischewsky, Lauenstein und Sirk erneut bestätigt worden. Die Hämotoxine des Milzbrandbazillus sind thermolabil (Lauenstein, Sirk).

4. Sporenbildung. Der Milzbrandbazillus bildet auf sämtlichen Nährböden nach einer gewissen Zeit Sporen. Die Sporenbildung tritt bekanntlich nur bei einer Temperatur über 18° (nach Weil bereits über 12°) und beim Vorhandensein von freiem Sauerstoff ein. Aus diesem Grund ist es auch erklärlich, daß im milzbrandinfizierten Tierkörper und im Kadaver, solange es noch nicht geöffnet ist, Sporenbildung nicht möglich ist. Im Darm uneröffneter Kadaver milzbrandinfizierter Versuchstiere glaubt aber Schäfer in 12 von 25 Fällen Sporenbildung nachgewiesen zu haben, die seiner Meinung nach von der Außen-

temperatur, bei der das Kadaver gehalten wird, abhängig zu sein scheint. Außerhalb des Körpers bildet der Milzbrandbazillus auf allen möglichen Substraten innerhalb der Temperaturgrenze von 18—40° Sporen, vorausgesetzt, daß eine gewisse Menge Feuchtigkeit vorhanden ist. Durch rasches Eintrocknen wird die Sporenbildung aufgehoben, z. B. auf abgezogenen Häuten der an Milzbrand verendeten Tiere, wenn die Häute sehr schnell getrocknet werden. Jeder Bazillus bildet unter günstigen Verhältnissen eine Spore, alsdann zerfällt der Bazillus. Gelangen Milzbrandsporen in geeignete Nährböden, so treten an ihnen innerhalb kurzer Zeit Veränderungen auf, die als Ausdruck der beginnenden Keimung anzusehen sind. Innerhalb 3—5 Stunden nach der Einsaat ist die Bildung mehrgliedriger Milzbrandstäbchen in der Hauptsache eingetreten. Eine Neubildung von Sporen aus Sporeneinsaat in Bouillon bei 37° läßt sich schon nach 14—15 Stunden feststellen, so daß zur Ausbildung von Sporen aus Stäbchen in flüssigen Nährböden bei 37° mindestens etwa 10 Stunden erforderlich sind. Die Sporeneubildung tritt ebenso wie die Keimung nicht nach und nach und vereinzelt, sondern fast plötzlich und an der größten Mehrzahl der Stäbchen auf (Fischoeder). Über ähnliche Befunde berichtet Wauschkuhn, der in jungen Agarkulturen von gut sporenbildenden Milzbrandstämmen nach 11½ bis 16 Stunden typische Sporenbildung festgestellt und nach 19½ Stunden die ersten freien Sporen beobachtet hat. Als erstes Anzeichen der beginnenden Sporenbildung erscheint im Milzbrandstäbchen ein matter Fleck, der sich deutlich von seiner Umgebung abhebt und schon in groben Umrissen die spätere Form der Spore trägt. Die Sporenbildung ist mithin auf Protoplasmaveränderung bzw. Protoplasmakontraktion zurückzuführen (Wauschkuhn).

Zur färberischen Darstellung der Milzbrandsporen sind die bekannten Methoden brauchbar. Das Verfahren nach A. Klein ist als zweckentsprechendste Methode zu bezeichnen.

Mitunter beobachtet man, daß in Milzbrandkulturen eine Sporenbildung nicht eintritt (Asporogenität), ohne daß hierfür ein besonderer Anlaß festzustellen ist. Während über das Vorkommen von asporogenem Milzbrand bei Kulturbazillen verschiedene Angaben vorliegen, waren bisher Mitteilungen über asporogene Bazillen unter natürlichen Verhältnissen, d. h. im infizierten Tier, nicht gemacht worden. M. Müller hat dann einen Stamm beschrieben, der aus einer milzbrandkranken Kuh stammte und unmittelbar asporogen wuchs. Daß das Vorkommen asporogener Milzbrandkulturen unter natürlichen Verhältnissen nicht beobachtet worden ist, dürfte nach M. Müller hauptsächlich auf den Umstand zurückzuführen sein, daß sich die bakteriologische Milzbranddiagnose auf den Stäbchen- und Koloniennachweis in Verbindung mit dem Tierversuch gründet, während die Prüfung auf Asporogenität unterbleibt. Daß durch künstliche Einwirkungen auf Milzbrandkulturen asporogene Rassen sich züchten lassen, ist dagegen hinlänglich bekannt. Züchtung bei höherer Temperatur und häufiger Nährbodenwechsel sowie Zusatz von desinfizierenden Stoffen zum Nährboden begünstigen die Entstehung asporogener Spielarten. Passagen über Glycerinagar oder über glyzerinisierte Kartoffel begünstigen die Entstehung asporogener Rassen. Die Rouxsche Methode der Züchtung in Bouillon mit Zusatz von Phenollösung verschiedener Konzentration (2—20:10000) ist als sicherste anzusprechen (Boudet). Eisenberg ist es durch systematische Untersuchungen gelungen, aus ursprünglich rein sporogenen

Milzbrandstämmen durch Individualauslese Asporogenie zu erhalten. Bei Aussaat jahrealter Milzbrandseidenfäden erhält man zuweilen Kolonien mit vorübergehender oder dauernder Asporogenie (Eisenberg). Die Frage, ob den asporogenen Milzbrandstämmen, unter natürlichen Verhältnissen entstanden oder künstlich erzeugt, eine Bedeutung zukommt, ist weiter zu klären.

5. Variation und Mutation. Durch die Untersuchungen von Eisenberg ist die Fähigkeit des Milzbrandbazillus, Varietäten zu bilden, erwiesen. Aus Milzbrandkulturen, die nach Eisenberg meist ein Gemisch von konstant sporogenen und konstant asporogenen Rassen enthalten, läßt sich die sporogene Rasse aus Mischkulturen durch Erhitzen auf 70–90°, die asporogene durch häufiges Überimpfen junger 12–30-stündiger Kulturen isolieren. Durch 5–20malige Passage über Glycerinagar ist es möglich, eine reine sporogene Rasse in eine anscheinend konstant asporogene umzuwandeln. Diese Umwandlung erfolgt nicht gleichmäßig an allen Angehörigen einer Kultur, sondern schritt- und sprungweise. Die Virulenz der asporogenen Variante nimmt mit der Zahl der Überimpfungen erheblich ab, da ihre Widerstandskraft gegenüber der Phagozytose vermindert ist. Die experimentellen Umwandlungen gehören teils in die Gruppe der Modifikationen, teils in die der Mutationen.

Bei Schilderung der Wachstumsverhältnisse ist bereits gesagt worden, daß neben den typischen feingestrichelten Oberflächenkolonien (*Varietas striata*) atypische scharfberandete schleimige Kolonien (*Varietas mucosa*) beobachtet werden. Baerthlein hat diese Verhältnisse näher verfolgt und aus einer ursprünglich typischen Milzbrandeinzelkolonie auf gewissen Nährböden atypische Formen abgespalten: einerseits große helle durchscheinende zerfließliche Kolonien, andererseits kleinere saftige trübe gelblichweiße Formen. Die erste Art besteht aus schlankeren gut färbbaren, meist in Ketten angeordneten Stäbchen, die in der Regel asporogen sind. Die zweite Art zeichnet sich durch kurze dicke plumpe, schlecht färbbare Stäbchen und reichliche Sporenbildung aus. Die auf den Kolonien beider Mutanten entstehenden Tochterkolonien stimmen mit der Mutterkultur stets überein, auch ist ein Unterschied in der Virulenz beider Mutanten nicht festzustellen. Auch bei Tierpassage besitzen die einzelnen Varietäten eine beträchtliche Konstanz. Als Ursache dieser Mutationserscheinungen, die sich sowohl bei gewöhnlichen als auch bei thermisch abgeschwächten Milzbrandbazillen (Vakzinen) erzeugen lassen, kommen Alter der Kultur, Temperatur- und Feuchtigkeitsverhältnisse sowie individuelle Veranlagung in Betracht. Markoff konnte unter 53 geprüften Milzbrandkulturen 5 Varietäten und atypische Formen feststellen (verschiedenes makro- und mikroskopisches Aussehen der Oberflächenagarkulturen, schwache Trübung der Bouillonkulturen, Borstenbildung oder Ausbleiben derselben im Gelatinestich, Fehlen der Fadenbildung auf gewöhnlichem Agar). Auch bei Einwirkung von ultravioletten Strahlen sollen, wie Henri gezeigt hat, Mutationsformen gebildet werden.

Während die bisher geschilderte Variationsbildung des Milzbrandbazillus ausschließlich an Kulturbazillen festgestellt wurde, sind für das Vorkommen von Milzbrandbazillenvarianten unter natürlichen Verhältnissen, d. h. unmittelbar in erster Generation aus tierischem oder menschlichem Körper gezüchtet, bisher nur zwei Beobachtungen bekannt geworden. Der eine Fall betrifft den erwähnten, von M. Müller unmittelbar aus Blut einer notgeschlachteten Kuh gezüchteten asporogenen Stamm. Einen zweiten Fall hat Wagner

beobachtet, der unmittelbar aus einer menschlichen Leiche neben typischen Milzbrandkolonien einen abweichenden, als Variante anzusprechenden Milzbrandbazillentyp (gekrümmte S-förmige Formen, regellose Anordnung der Scheinfäden in der Kolonie) züchtete, der von ihm als teratologische Wuchsform gedeutet wird. Dieser Stamm verhielt sich im übrigen wie ein Milzbrandstamm und war voll virulent. Das abweichende Verhalten hat sich dann im Verlaufe mehrerer Jahre allmählich zurückgebildet.

6. Widerstandsfähigkeit. Der Milzbranderreger verdankt seine große Widerstandsfähigkeit dem Vermögen, Sporen zu bilden. Während die Stäbchen, die Wuchsform gegen Einflüsse der verschiedensten Art wenig widerstandsfähig sind, haben die Sporen, die Dauerform, eine so bedeutende Resistenz, daß sie nur mit besonders wirksamen Mitteln vernichtet werden können. Diese den Milzbrandsporen zukommende hochgradige Resistenz hat dazu geführt, daß Milzbrandsporen für die Prüfung von Desinfektionsmitteln als besonders geeignet stets herangezogen werden. Die Widerstandsfähigkeit der Sporen beruht darauf, daß sie aus konzentrierten wasserarmen Eiweißstoffen bestehen, die nur schwer angreifbar sind, während die Bazillen etwa 80% Wasser enthalten. Da die Resistenz der Kulturmilzbrandsporen bekanntlich sehr verschieden ist, so bietet das von Reiter benutzte Kulturverfahren auf Heiderschem Weizenextraktagar zur Gewinnung gleichmäßig resistenter Milzbrandsporen besondere Vorteile. Derselbe Milzbrandstamm lieferte bei Vorkultur auf dem Nährboden nach Heider (500 g Weizengrieß mit 1 Liter Wasser 12—24 Stunden mazeriert, filtriert und das Filtrat mit 1 $\frac{3}{4}$ % Agar versetzt) Sporen von 25—30 Minuten Dampfesistenz, während die von anderen Nährböden erhaltenen Sporen nur eine Dampfesistenz von 10 Minuten zeigten.

Gegen physikalische Einflüsse, deren Wirkung teils auf osmotische Vorgänge (Austrocknung), teils auf Oxydation (Belichtung), teils auf Koagulation des lebenden Bakterienprotoplasmas (Erhitzung) zurückzuführen ist, besitzen die Milzbranderreger eine verschiedene Widerstandsfähigkeit, je nachdem es sich um Bazillenformen oder um Sporen handelt. Durch Fäulnis gehen die Milzbrandbazillen oft schon innerhalb 24—28 Stunden zugrunde und werden aufgelöst. Sporen sind dagegen sehr widerstandsfähig gegen Fäulnis und waren, wie Bongert festgestellt hat, noch nach 11 Jahren in faulem Blut vollkommen virulent. In Erde behalten die Sporen jahrelang ihre Entwicklungsfähigkeit (v. Gonzenbach); in Stalljauche, in der die Bazillen schon nach wenigen Tagen zugrunde gehen (Roth), ebenso im Dünger bleiben sie monatelang keimfähig. In gepacktem Dünger, in dem durch Abdichtung eine Temperatur von 72—76,5° C erreicht wird, sind die Sporen jedoch nach 4 Tagen vernichtet (Pfeiler). Licht, im besonderen Sonnenbestrahlung, übt einen schädigenden Einfluß in der Weise aus, daß die Bazillen je nach Dicke der Schicht in 3—16 Stunden vernichtet werden. Eintrocknung schadet den Bazillen, namentlich im Milzbrandblut, nur wenig. Bongert gelang der Nachweis von lebensfähigen vollvirulenten Milzbrandbazillen in eingetrocknetem Milzbrandblut noch nach 40 Tagen. Daß Milzbrandsporen ihre Keimfähigkeit beim Eintrocknen jahrzehntelang behalten, ist eine allgemein anerkannte feststehende Tatsache.

Erhitzung tötet die Bazillen im frischen Milzbrandblut bei 75° in einer Minute, bei 55° in 40 Minuten. Sporenfreie Kulturen in flüssigen Nährböden sind etwa gleich widerstandsfähig, bei Erwärmung auf 65° sterben asporogene

Bazillen nach 5 Minuten ab (Forster). Thurm hat dagegen nachgewiesen, daß an Objektträgern angetrocknete Kulturbazillen noch bei Erhitzung auf 100° lebensfähig waren. Trockene heiße Luft tötet Milzbrandsporen erst bei 140° nach 3 Stunden. Im siedenden Wasser oder gesättigten Wasserdampf von 100° erfolgt die Abtötung der Sporen in wenigen Minuten. In Glyzerin oder Öl aufgeschwemmte Sporen überdauern die Siedetemperatur bis 75 bzw. 50 Minuten, bei Erhitzung im Autoklaven mit Überdruck bis 10 (Glyzerin) und 15 Minuten (Öl), während dieselben Sporen bei dem gleichen Druck im Wasser bereits nach 5 Minuten vernichtet waren (Bartlett und Kinne). Die Widerstandsfähigkeit gegen gesättigten Dampf ist je nach der Temperatur derselben eine verschiedene (Rubner):

gesättigter Dampf von	100°	tötet die Sporen in 1 Minute,
„ „ „	100— 95°	„ „ „ „ etwas längerer Zeit,
„ „ „	90°	„ „ „ „ 12 Minuten,
„ „ „	85°	„ „ „ „ 1 Stunde.

Zu ähnlichen Ergebnissen sind Ballner und Schut gelangt. Die Wirksamkeit des gesättigten Dampfes von 95—100° steht außer Zweifel. Diese Art der Sporenabtötung hat namentlich für die Desinfektion trockenen Materials (Haare, Wolle) ihre Brauchbarkeit erwiesen.

Über den Einfluß von niedrigen Temperaturen war man nach den bisherigen Feststellungen zu der Ansicht gekommen, daß die Bazillenformen unter dem Gefrierpunkt vernichtet, die Sporen aber in keiner Weise beeinflußt werden. Hinsichtlich der Haltbarkeit im Kadaver milzbrandiger Tiere haben russische Tierärzte darauf hingewiesen, daß Milzbrandbazillen bei längerer Aufbewahrung bei strenger Kälte im Fleische zugrunde gehen sollen. Poppe hat dagegen festgestellt, daß Milzbrandbazillen in Agarkulturen und auf Fleisch selbst nach zweiwöchigem Aufenthalt bei einer Durchschnittstemperatur von -15° C weder in ihrer Virulenz noch in ihrer Entwicklungsfähigkeit geschädigt sind.

Gegenüber der Wirkung der verschiedenen Strahlen ist neuerdings von Ruoff ermittelt worden, daß die violetten Strahlen zur Abtötung der Milzbrandbazillen, nicht aber der Sporen, die roten Strahlen zur Vernichtung der Milzbrandsporen, nicht dagegen der Bazillen besonders befähigt sind. Über den Einfluß der ultravioletten Strahlen berichtet Henri, daß sporenhaltige Milzbrandbazillen bei genügend langer Bestrahlung zum größten Teil abgetötet werden. Daß Sporen auch bei Strahleneinwirkung widerstandsfähiger sind wie Bazillen, hat Lagerberg festgestellt, der Bazillen in Kochsalzlösung nach 1 Minute (asporogene nach 1/2 Minute), Sporen aber erst nach 10 Minuten Bestrahlung, in trockenem Zustande Bazillen nach 2 Minuten und ebensolche Sporen nach 3 Minuten nicht mehr entwicklungsfähig fand.

Gegen chemische Schädigungen ist die Widerstandsfähigkeit sowohl der Bazillen wie der Sporen ebenfalls sehr verschieden. Die widersprechenden Angaben, die bei vergleichender Prüfung mit demselben Mittel manchmal erhalten werden, sind meist durch nicht einheitliche Versuchsanordnung zu erklären. Temperatur, Beschaffenheit des Objektes (Seidenfäden, Glasperlen, Granaten, wässrige oder eiweißhaltige Aufschwemmungen), Verschiedenheit der einzelnen Milzbrandrassen und namentlich die verschiedene Widerstandsfähigkeit und das Alter der Milzbrandsporen spielen hierbei eine große Rolle. Vergleichbare Ergebnisse sind nur dann zu erwarten, wenn die Versuche mit

einem Material von bestimmter Resistenz angestellt werden. Besondere Beachtung verdienen die zum Nachweis der Abtötung zur Nachkultur benutzten Nährböden, da die Resistenz sich häufig als wesentlich größer erweist, wenn man zur Nachkultur statt der gewöhnlichen Bouillon als für Milzbrandsporen optimalen Nährboden 3%ige Traubenzuckerbouillon mit Zusatz von 5% Serum gebraucht (Süpfle, Dengler). Physikalisch-chemische Vorgänge in der zeitlichen Adsorption des Desinfektionsmittels sind ebenfalls von wesentlicher Bedeutung. Abweichende Ergebnisse sind häufig auch dadurch zustande gekommen, daß zwischen Entwicklungshemmung (antiseptischer Wert) und Abtötung (desinfektorischer Wert) eines Desinfektionsmittels nicht streng unterschieden wird.

Nachstehend wird versucht, eine Übersicht der chemisch wirkenden Desinfizienten zu geben auf Grund der in den letzten Jahren gemachten Feststellungen, wobei der Vollständigkeit halber auch ältere Angaben mit berücksichtigt worden sind.

Von den durch Koagulation des lebenden Bakterienprotoplasmas wirkenden Mitteln ist die abtötende Kraft der 1%igen Sublimatlösung auf Bazillen allgemein, auf Milzbrandsporen mit einer gewissen Einschränkung anerkannt. Hinsichtlich der Abtötung der Sporen gehen die Ansichten ziemlich weit auseinander. Nach einer Zusammenstellung von Graßberger wird die abtötende Wirkung des Sublimats gegen Milzbrandsporen wie folgt beurteilt:

1881	nach Koch	1 : 1000	in 15 Minuten
1886	„	Woronzoff, Winogradoff		
		und Kolessnikoff	1 : 1000	„ 15 Minuten
1889	„	Geppert	1 : 1000	„ 7 Stunden
			(1 : 100	„ 12 Minuten)
1890	„	Nocht	1 : 1000	„ 4 Stunden
1890	„	von Behring	1 : 1000	„ 10 Stunden
1891	„	Geppert	1 : 1000	„ 70 Stunden
1897	„	Krönig und Paul	16,5 : 1000	„ 7—12Minuten
1908	„	Ottolenghi	54 : 1000	„ 24 Stunden.

Aus dieser Zusammenstellung ist zu entnehmen, daß die Beurteilung der sporenabtötenden Desinfektionswirkung sich sehr stark zu ungunsten des Sublimats verschoben hat. Dies beruht einesteils darauf, daß die Untersuchungsmethoden sehr verfeinert und zur Neutralisierung besonders geeignete Mittel ausfindig gemacht worden sind und anderenteils auf einer, den tatsächlichen Verhältnissen bei weitem entsprechenderen Versuchstechnik. Ottolenghi hat auf diese Verhältnisse vor allem aufmerksam gemacht und bei Benutzung einer vollständig neuen Untersuchungstechnik gefunden, daß zur Vernichtung der Sporen selbst höhere Sublimatkonzentrationen (2,7%) bei einer Einwirkungszeit bis zu 9 Tagen häufig nicht ausreichen. Ottolenghi sowie Croner und Naumann haben ferner darauf hingewiesen, daß das Protoplasma der Bakterienzelle eine bestimmte Menge von Quecksilbersalzen zu adsorbieren vermag, ohne daß das Bakterium geschädigt wird. Durch Entgiftung mit Schwefelwasserstoff läßt sich feststellen, daß Milzbrandsporen, auf die 28 Tage lang eine 0,13%ige Sublimatlösung eingewirkt hatte, auf diese Weise wieder tierpathogen wurden. Sublamin (Quecksilberäthylidensulfat) mit einem Gehalt von etwa 44% Hg hat etwa die gleiche Wirkung wie Sublimat, ist weniger giftig und fällt Eiweiß nicht aus. Auf gleiche Mengen Hg bezogen, ist jedoch die Wirkung des Sublamins

schwächer als die des Sublimats (Croner und Naumann). Die Wirkung des Sublimats sinkt durch den steigenden Kochsalzgehalt, die Zugabe von Salzsäure erhöht dagegen den desinfektorischen Wert des Sublimats, wovon bei der Salzsäure-Sublimatdesinfektion Gebrauch gemacht ist. Von sonstigen Quecksilberverbindungen wird Afridol, eine Quecksilbernatriumverbindung, empfohlen (Neumark), das in der Konzentration von 1,38 : 1000 Milzbrandsporen von bekannter Dampfesistenz in der gleichen Zeit (30 Minuten) abtötet wie 1‰ige Sublimatlösung; Afridolzustaz von 1,38 : 400000 zur Bouillon reicht aus, um das Auskeimen der Sporen zu verhindern.

Alkalisalze wirken auf Milzbrandbazillen bakterizid. Sporen werden durch die gewöhnliche Waschlauge mit etwa 1,4% Sodagehalt bei 85° C in 10, bei 75° C in 20 Minuten vernichtet. Alkalische Seifen in Form der 10%igen Schmierseifenlösung haben gleiche sporozide Wirkung. Ätzkalk (Kalkmilch von 20 und 50%) tötet Bazillen, hat aber auf Sporen keinen Einfluß; durch frisch bereitete 5%ige Chlorkalklösung werden jedoch auch Sporen bei längerer Einwirkung vernichtet. Die Alkalien selbst (4–5%ige Kali- und Natronlauge) sind jedoch, wie Krönig und Paul festgestellt haben, nicht imstande, Milzbrandsporen innerhalb 8 Stunden abzutöten.

Anorganische Säuren haben nur antibakterielle, aber keine Wirkung auf Sporen. Die Salzsäure des Magens tötet die Bazillen, während Sporen nicht angegriffen, sondern frei werden und ihre Infektiosität behalten. Rohe Schwefelsäure im Verhältnis 4–5 : 1000 ist geeignet, milzbrandsporenhaltigem Material seine Keimfähigkeit zu nehmen.

Desinfektionsmittel, deren Wirkung auf Oxydation des Bakterienprotoplasmas beruht, haben auch auf Sporen ziemlichen Einfluß. Kaliumpermanganat tötet Sporen in 4%iger Lösung in 15, in 2%iger in 40 Minuten; Wasserstoff-superoxyd in 3%iger Lösung in 60 Minuten, nach Hilgermann sogar in 1½%iger Lösung nach 50 Minuten ab. Von den Halogenen wirken Chlor und Brom in 0,03–0,06%iger Konzentration in wenigen Minuten sporentötend, noch schneller Jodtrichlorid (1%) und frisches Jod- und Bromwasser (2%).

Die organischen Kohlenstoffverbindungen haben infolge ihrer das Bakterienprotoplasma zur Koagulation bringenden Eigenschaften erhebliche anthrazide, zum Teil auch sporozide Eigenschaften. Die Wirkung des 50%igen Alkohols auf Sporen (absoluter Alkohol tötet Sporen nicht ab) liegt etwa in der Mitte zwischen der 1‰igen Sublimat- und der 3%igen Karbollösung. Jodalkohol ist besonders sporozid (Beyer). Durch 2,5%ige Formalinlösung werden die Bazillen nach 15 Minuten, Sporen nach 7 Stunden, durch 12–15%ige Lösung Sporen in 1½ Stunden vernichtet. Steigerung der Temperatur erhöht die Desinfektionskraft des Formalins (Formalinwasserdampf von 1–2% vernichtet Sporen nach 5 Minuten). Besprayen von Wänden mit 20%iger Formalinlösung tötet Milzbrandsporen ab, während bei Verwendung von 10%iger Formalinlösung ein zweimaliges Besprayen notwendig ist (Kallert). Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der Formaldehyd-Raumdesinfektion, bei der etwa dreimal so große Formalinmengen anzuwenden sind wie Flügge vorschreibt bei 7-stündiger Einwirkung (Süpfle). Antiformin, das Milzbrandbazillen in 2,5 bis 5%iger Lösung auflöst, greift Sporen in 10%iger Lösung innerhalb von 3 Tagen nicht an. Frisches milzbrandiges Kadavermaterial wird durch 2,5%ige Anti-

forminlösung nach 5 Minuten langer Einwirkung nicht abgetötet, wohl aber durch eine 10%ige Lösung in derselben Zeit (Merres).

Von den Phenolpräparaten wirkt die Karbolsäure in 3%iger Lösung auf Milzbrandbazillen in wenigen Minuten, auf Sporen aber nicht desinfizierend. Durch Erwärmung auf 37° wird die Abtötung der Sporen durch 3%ige Karbol-lösung in 24, durch 4%ige in 4, durch 5%ige in 3 Stunden erreicht. Die Kresole (2—5%) sind im allgemeinen wirksamer als Karbolsäure. Kresolschwefelsäure (2 Raumteile Rohkresol + 1 Raumteil rohe Schwefelsäure) ist in etwa 3%iger Lösung zur Sporenabtötung besonders geeignet. Die Kreselseifen (Kreolin, Lysol u. ä. : 2—3%) vernichten die Bazillen in wenigen Minuten, auf Sporen haben sie jedoch nur eine unsichere Wirkung. Nach Stolpe sollen sporenhaltige Bazillen durch 5%ige Lösungen von Kresepton Pearson in 15 Minuten, von gleichstarken Kreolinlösungen in 6 Stunden unschädlich gemacht werden. Von neueren phenolhaltigen Desinfektionsmitteln ist das in Tablettenform in den Handel gebrachte Grotan, eine komplexe Alkaliverbindung des Chlor-m-Kresols zu erwähnen, das Milzbrandbazillen in 1%iger Lösung in etwa 3 Minuten, Sporen in 20 Minuten abtötet (Schottelius, v. Gintl und Rambouzek, Pallesen). Sagrotan (Chlor-Xylenol-Sapokresol) vernichtet nach Schottelius in 2,5%iger Lösung Milzbrandsporen innerhalb 6 Minuten, während die zum Vergleich benutzte 5%ige Karbollösung bei dem gleichen Sporenmaterial nach 4 Wochen Sporen noch nicht abgetötet hatte. Dengler, der die Wirkung des Sagrotans unter Benutzung optimaler Nährböden nachgeprüft hat, konnte diese Ergebnisse, selbst bei Verwendung von höheren Konzentrationen, nicht bestätigen und spricht dem Sagrotan jede desinfizierende Wirkung auf Milzbrandsporen ab. Andere phenolhaltige Verbindungen, wie Phenostal, Morbizid (Einecker), Pyrizit (Jahn), haben etwa den gleichen Desinfektionswert wie die Karbollösungen. Das von Page zur Sporenabtötung empfohlene Cyllin, ein Phenol, Kohlenwasserstoffe, Harze und Fettsäuren enthaltendes Teerprodukt, das in England in die Desinfektionspraxis Eingang gefunden hat, entspricht nach neueren Untersuchungen (L. Lange) nicht den Anforderungen. Die 1%ige Cyllinlösung genügt nicht, Milzbrandsporen von 3 Minuten Dampfresistenz abzutöten.

Die Prüfung von Anilinfarbstoffen hinsichtlich ihrer abtötenden Eigenschaften auf Milzbrandbazillen hat ergeben, daß die basischen Anilinfarbstoffe anthrazide Eigenschaften haben. Isabolinsky und Smolian haben die wachstumshemmende Kraft des Kristallvioletts (1 : 500 000), Methylvioletts (1 : 250 000) und Malachitgrüns (1 : 50 000) nachgewiesen, mit der eine Abtötung der Bazillen aber nicht einhergeht. Nach den Untersuchungen von Eisenberg wird das Wachstum der Milzbrandbazillen auf mit Farbstoffen, die als halbspezifische Desinfektionsmittel zu bezeichnen sind, versetzten Nährböden gehemmt bei Zusatz von folgenden bekannteren Farbstoffen: Aurantia 1 : 12 000, Chrysoidin 1 : 10 000, Malachitgrün 1 : 30 000, Fuchsin 1 : 3000—1 : 10 000, Dahlia 1 : 120 000, Kristallviolett 1 : 480 000, Methylenblau 1 : 30 000, Methylengrün 1 : 20 000, Neutralrot 1 : 1000. Den entwicklungshemmenden Einfluß von Gentianaviolett hat Churchman zur Herstellung eines differenzierenden Agars mit einem Gehalt an Gentianaviolett 1 : 100 000 zu diagnostischen Zwecken benutzt, auf dem Milzbrandbazillen, auch Sporen (ebenso Subtilis, Mesentericus, Staphylokokken) nicht wachsen, während die Bakterien der Koli-Typhus- und Proteus-

gruppe üppige Kulturen ergeben. In der Violettempfindlichkeit (Milzbrand) oder der Violettfestigkeit glaubt Churchman ein konstantes Merkmal gewisser Bakterien gefunden zu haben, das konstanter sein soll als die Differenzierung durch die Gramfärbung. Die Färbung mit Methylenblau und Fuchsin ist, wie Thurm festgestellt hat, zur Abtötung der Milzbrandbazillen nicht geeignet, während bei der Ziehlschen und Gramschen Färbung die vegetativen Formen vernichtet werden, was in erster Linie auf die Jodierung, in zweiter Linie auf das Anilin zurückzuführen ist. Manche Feststellungen deuten darauf hin, daß zwischen Färbung und Desinfektion ganz bestimmte Beziehungen bestehen, die weiterer Forschung bedürfen.

Neuerdings ist auch den chemotherapeutisch elektiv wirkenden Arzneimitteln besondere Aufmerksamkeit zugewendet worden. An erster Stelle steht das Salvarsan, das in Kulturen auf Milzbrandbazillen stark entwicklungshemmend und bakterizid wirkt (Neufeld und Schiemann, Roos, Häusler). Die Abtötung erfolgt aber erst verhältnismäßig langsam (Schiemann). Die geringste Salvarsanmenge, die noch abtötend wirkt, wird von Neufeld und Schiemann mit $1-1\frac{1}{2} : 1000000$, von Roos in Bouillonkulturen mit 0,005 mg Salvarsan angegeben. Bei fortgesetzter Züchtung in Bouillon mit steigendem Zusatz nicht mehr entwicklungshemmender Salvarsanmengen lassen sich Milzbrandstämme an die doppelte Konzentration gewöhnen. Ähnlich wie Salvarsan wirkt Optochin (Schiemann). Von den anderen homologen Gliedern der Hydrochinreihe (Morgenroth) hat Bieling nachgewiesen, daß Milzbrandbazillen in Aszitesbouillon sowohl vom Isooctylhydrocuprein wie in noch stärkerem Grade vom Eucupinotoxin beeinflusst werden. Diese Wirkung *in vitro* ist als spezifische Desinfektionswirkung anzusehen und dürfte für die spezifische Behandlung der Milzbrandinfektion in Frage kommen. Atoxyl in 5%iger sowie kakodylsaures Natrium in 10%iger Lösung töten Milzbrandbazillen nicht ab, während Atoxyl bei Zugabe von Schafblut, Leberbrei oder Thioglykolsäure entwicklungshemmend wirkt (Häusler). Kollargol und Solargyl (eine Verbindung von Silberoxyd mit Proteosen und deren Abbaustoffen) zeigen in Nährbodenversuchen ebenfalls anthrazide Eigenschaften (Glücksmann und Gobbi).

Die chemotherapeutischen Versuche *in vivo* werden bei Besprechung der Milzbranderkrankung zu berücksichtigen sein.

7. Experimentelle Pathogenese. Für die experimentelle Infektion sind bekanntlich Mäuse, Meerschweinchen und Kaninchen besonders empfänglich, die nach jeder Art der Impfung mit virulentem Material innerhalb 24–48 Stunden erliegen. Während man früher annahm, daß sich Ratten ziemlich resistent verhalten, haben neuere Untersuchungen (Zwick, Mießner und Lütje, Fukuda) gezeigt, daß weiße, bunte und graue Ratten akut, subakut und chronisch erkranken. In den Versuchen von Zwick starben von 66 subkutan geimpften Ratten innerhalb der ersten 8 Tage nach der Impfung 16 Tiere an akutem, 11 innerhalb 16–38 Tagen an chronischem Milzbrand. Von 24 mit Kulturmateriale gefütterten Ratten gingen nur 2 an Milzbrand am 28. und 29. Tage nach Beginn der Fütterung ein. Mießner und Lütje betonen die überaus große Empfindlichkeit der Ratten für eine Fütterung mit Fleisch von an Milzbrand verendeten Ratten. Auf diese Weise können Ratten vermöge ihrer relativen Resistenz gegenüber Milzbrand als Bazillenträger in Betracht kommen, zumal sie mit ihren Exkreten Milzbrandkeime ausscheiden. Nach wenigen Tierpassagen

gelingt es, die Virulenz für weiße Ratten derart zu steigern, daß nach subkutaner Einspritzung 1 Öse, mitunter $\frac{1}{3}$ Öse, regelmäßig nach 27—54 Stunden den Tod herbeiführt (Fukuda). Geflügel ist gegenüber der experimentellen Infektion fast immun, ausgenommen junge Tauben und kleine Vögel, die sich infizieren lassen. Kaltblüter sind gänzlich refraktär. Versuche an Fischen (Schleien), die Mießner und Lütje durchgeführt haben, haben ergeben, daß Fische sowohl bei enteraler als auch bei parenteraler Infektion nicht erkranken. Im Darm und den Organen der getöteten Fische konnten aber Milzbrandbazillen bis zum 7., bei parenteraler Infektion bis zum 40. Tage nachgewiesen werden.

Von den spontan an Milzbrand erkrankenden Haustieren sind Schafe auch für die künstliche Infektion sehr empfänglich, Schweine und Rinder jedoch in vielen Fällen durch Impfung nicht zu infizieren. Versuche an Schweinen von Junack mit Verfütterung von Sporen, die unmittelbar aus lokalen Veränderungen von milzbrandkranken Schweinen stammten, schlugen fehl.

Die an experimenteller Milzbrandinfektion eingegangenen Versuchstiere zeigen das typische Bild der Septikämie, wobei besonders die Vergrößerung der Milz, die Bildung sulziger Ergüsse an der Impfstelle, bei Kaninchen und Meerschweinchen daneben Exsudate in den Körperhöhlen und ödematöse Durchtränkung der Lymphknoten in die Augen fallen. Milzbrandbazillen sind im Blut und in sämtlichen Organen zahlreich nachzuweisen. Beim chronischen Milzbrand der Ratte finden sich an der Impfstelle käsige Abszesse; in der Leber, zuweilen auch in der Milz miliare und submiliare nekrotische Herde, Rötung und Schwellung der Darmschleimhaut und manchmal Ikterus. Der Nachweis von virulenten Bazillen gelingt ohne Mühe aus der Impfstelle und aus den Organen.

Hinsichtlich der Abschwächung der Infektiosität der Milzbrandbazillen durch thermische Einflüsse hat Bail bei neueren Untersuchungen nachgewiesen, daß die kurzdauernde Erwärmung auf Temperaturen über 43° C zwar zur Abschwächung führen kann, aber in keiner Weise verlässlich ist, besonders aus dem Grunde, weil die etwa eintretende Abschwächung nur einzelne Individuen betrifft. Kapsellose Stämme haben ihre Infektiosität zum Teil verloren und nur noch eine bedingte Wirkung auf den Tierkörper. Es ergab sich, daß einmal ihrer Kapselbildung beraubte Milzbrandstämme durch kein Mittel, selbst nach tagelangem Aufenthalt im Körper des empfindlichsten Versuchstieres, nicht die Fähigkeit wieder erlangen, Kapseln zu bilden. Ebenso wenig wie die Kapselbildung ließ sich die verlorene Infektiosität wieder herstellen. Der kapsellose Milzbrand hat wohl eine noch ganz geringe Wirkung gegenüber Mäusen, die aber mit der des ungeschwächten Milzbrandes nicht zu vergleichen ist. Auf Grund von weiteren Versuchsergebnissen glaubt Bail schließen zu können, daß die bisher gut begründete Auffassung, die Vollausbildung des kapseltragenden tierischen Zustandes des Milzbrandbazillus sei gleichbedeutend mit seiner vollen Infektiosität, nicht mehr zu Recht besteht. Bewiesen sei nur, daß bei Milzbrandseptikämie bisher nur Kapselbazillen beobachtet worden sind.

Über die Zahl der zur Infektion notwendigen Milzbrandbazillen haben Bertarelli und Bocchia angegeben, daß eine Infektion mit einer sehr kleinen Zahl von Bazillen selbst bei Verwendung virulenter Milzbrandstämme unmöglich ist. Nach ihren Versuchen ist die Mindestzahl gleich 10 zu setzen, wobei sich ergab, daß die subkutane Infektion mit Milzbrand leichter gelingt als die intraperitoneale oder intravenöse. Als bewiesen ist anzusehen, daß bei frischen

Gewebsverletzungen schon kleinste Mengen virulenter Milzbrandbazillen zur Infektion genügen, zum Zustandekommen einer Fütterungsinfektion sind dagegen größere Mengen erforderlich. Hinsichtlich der Infektion durch Sporen gibt Oppermann an, daß bei Infektion von Kaninchen durch Fütterung mindestens 33000 Sporen notwendig sind.

Steigerung der Virulenz der Milzbrandbazillen für Meerschweinchen stellte Bezzola fest, wenn Extrakte aus Organen (Leber) von Kaninchen und Meerschweinchen injiziert wurden. Antimilzbrandserum, das Kontrolltiere gegen eine tödliche Dosis schützt, genügt dann nicht mehr, wenn mit den Bazillen gleichzeitig Organextrakte injiziert werden. Der wirksame Teil des Extraktes erwies sich als thermostabil. Eine gewisse Steigerung der natürlichen Resistenz gegenüber einer Infektion mit Milzbrandbazillen haben Emmerich und Loew dadurch erzielt, daß Mäusen und Meerschweinchen längere Zeit Chlorkalzium im Futter gegeben wurde. Derartige Tiere zeigen eine bemerkenswerte Resistenz gegen eine Infektion mit schwachvirulenten Milzbrandbazillen. Gegenüber vollvirulenten Milzbrandbazillen ist jedoch eine derartige Resistenzhöhung nicht festzustellen.

8. Pseudomilzbrandbazillen. Unter dem Namen Pseudomilzbrandbazillen werden Bakterienarten zusammengefaßt, die in ihren morphologischen Eigenschaften und im Wachstum mit den Milzbrandbazillen große Ähnlichkeit haben. Eine gewisse Bedeutung ist diesen Bazillen beizulegen, weil sie auch bei erkrankten Menschen und Haustieren nachgewiesen worden sind. Ihrer Herkunft nach handelt es sich bei den Pseudomilzbrandbazillen teils um milzbrandverdächtiges Material, teils um tierische Rohstoffe (Fleisch-, Fischfuttermehl, Tierblut, Wolle, Tierhaare, Knochenmehl u. ä.), teils um pflanzliche Futtermittel, teils um organisches Material (Erde, Wasser, Abwasser, Faulflüssigkeit). Etwa 30 Pseudomilzbrandstämme und Arten sind näher beschrieben worden:

- 1889: Hueppe und Wond (*Bac. anthracoides*): Wasser, Erde;
- 1892: Wahrlich (*Bac. pseudoanthracis*): Abwasser;
- 1894: Burri (*Bac. pseudoanthracis*): Fleischfuttermehl;
- 1896: Willach (atypischer Milzbrandbazillus): Blut einer unter Milzbrandverdacht verendeten Kuh;
- 1897: Hartleb und Stutzer (Pseudomilzbrandbazillus I, II, III): Fleischfuttermehl;
- 1898: Mc Farland (*Bac. anthracis similis*): Abszeßeiter;
- 1900: Canestrini (*Bac. apicum*): Erreger einer Bienenseuche;
- 1902: Gottstein: Wolle;
Schulz: Milch einer kranken Ziege;
Bainbridge (*Bac. anthracoidis*): Pferdehaare;
- 1903: Roßhaur (*Bac. pseudoanthracis*);
Bongert: milzbrandverdächtiges Material;
Baas (*Bac. pseudoanthracis* I, II, III): Mageninhalte vom Schwein, Erde, Seidenfäden;
Ottolenghi: Tierblut;
- 1904: Kaesewurm: Milch, Blut, Heu, Papier usw.;
- 1905: Baumann: Brunnenwasser;
Levy: Haare, Haarkrusten von Trichophytie (Mensch);
- 1908: Hoppe (3 Stämme): Erde, Rinderkot;
- 1909: Fitch: Pferd (Milzbrandverdacht);
- 1911: Heim (*Bac. anthracoides*): Faulflüssigkeit;
- 1912: Wilamowsky: Pleuraexsudat (Mensch);
- 1913: Pfeiler und Drescher: Milz von Rindern, Milz von Schweinen;
Poppe: Schwein (Milzbrandverdacht);
Neufeld: Mensch (Milzbrandverdacht);
Senge: Lumbalflüssigkeit vom Menschen (Milzbrandverdacht);

1914: Francke und Profé: Fischmehl;

Zingle: Fischmehl;

Pokschischewsky: verschiedenste Herkunft, Vergleich einer großen Anzahl milzbrandähnlicher Stämme;

1917: Schürmann: Meningitis beim Menschen;

1919: Köhler: Fischmehl.

Die meisten dieser Stämme sind beweglich, trüben die Bouillon gleichmäßig oder bilden eine Kahmhaut und sind in der Regel für Versuchstiere nicht pathogen. Hinsichtlich der Feststellung der Beweglichkeit sind von den einzelnen Autoren manchmal abweichende Befunde mitgeteilt worden, die darauf zurückzuführen sind, daß Kulturbazillen verschiedenen Alters und von verschiedenartigen Nährböden geprüft wurden. Diese und andere abweichende Ergebnisse haben Pokschischewsky veranlaßt, die verschiedenen bekannten Pseudomilzbrandarten und eine größere Reihe von selbstgezüchteten Bazillen (insgesamt 23 Stämme) einer vergleichenden Prüfung zu unterziehen, die folgendes Ergebnis hatte. Die Pseudomilzbrandbazillen, namentlich die einzeln liegenden Bazillen und die kurzen Bazillenfäden, sind in jungen Kulturen meistens beweglich, nach Eintritt der Sporenbildung werden sie jedoch manchmal unbeweglich. Eine Kapselbildung ist an den Pseudomilzbrandbazillen nicht festzustellen und bleibt auch in Serumkulturen aus (Uémara). Die Sporenbildung geht reichlicher und energischer vor sich als beim Milzbrandbazillus und ist in Agarkulturen innerhalb 24 Stunden gewöhnlich bereits abgeschlossen. Die Sporen der Pseudomilzbrandbazillen sollen sich, worauf Lange hingewiesen hat, durch eine besondere Resistenz auszeichnen, nach Senge 12–18 Stunden dem Kochen widerstehen und erst durch Einwirkung von trockener Hitze von 145° C in 20 Minuten abgetötet werden. Demzufolge hat Lange vorgeschlagen, als Unterscheidungsmerkmal zwischen echtem Milzbrand und milzbrandähnlichen Bazillen vor allem die Resistenzprüfung der Sporen heranzuziehen. Die Oberflächenkolonien auf Agarplatten haben im Vergleich mit dem Milzbrandbazillus einen weniger haarlockenähnlichen Aufbau und am Rande eine geringere Zahl und vor allem unregelmäßiger gestaltete Ausläufer. Die Bouillon wird in den ersten 24 Stunden getrübt, wobei gewöhnlich auf der Oberfläche ein Häutchen sich bildet; nach einiger Zeit klären sich dann die Pseudomilzbrandbouillonkulturen unter Bildung eines deutlichen dicken Bodensatzes. In Lackmusmolke erzeugen die Pseudomilzbrandbazillen Alkali und bläuen demzufolge die Molke. In Kartoffelkulturen bildet die eine Gruppe einen rötlichbraunen Farbstoff, während die andere Gruppe eine Farbstoffbildung vermissen läßt und Kulturen von graubrauner Farbe erzeugt. In Gelatinestichkultur zeigen die Pseudomilzbrandbazillen ebenfalls zwei einheitliche typische Wachstumsformen. Die Bazillen der einen Gruppe ergeben quer zum Impfstich üppiges Breitenwachstum in Form dicker, sich verzweigender Ästchen, die andere Gruppe zeichnet sich dadurch aus, daß das Wachstum hauptsächlich den Stichkanal entlang vor sich geht und zu beiden Seiten des Impfstichs knopfähnliche Kolonien entstehen, ohne daß ein Wachstum in die Breite eintritt. Beide Gruppen verflüssigen die Gelatine rasch. Bei der ersten Gruppe schreitet die Verflüssigung parallel zur Oberfläche fort, bei der zweiten Gruppe erfolgt die Verflüssigung trichterförmig. Dem Wachstum im Gelatinestich entsprechend zeigt der eine Typus in durchsichtigem geraden Agar in die Breite gehendes Wachstum in Form eines dichtverzweigten Flechtwerks, die zweite Gruppe knopfähnliche Kolonien.

Nach den Wachstumseigentümlichkeiten der Pseudomilzbrandbazillen, namentlich in Stichkultur und auf Kartoffel, können nach Poppe zwei Typen unterschieden werden:

1. Typus Pseudoanthracis, der im Agar- und Gelatinestich üppiges Wachstum in Form eines dichten stark verzweigten Flechtwerks zeigt und auf Kartoffeln als rotbrauner Belag wächst,

2. Typus Anthrakoides, der im Agar- und Gelatinestich knopfähnliche Kolonien und auf Kartoffeln einen schmutziggrauen Belag bildet.

Bei Züchtung auf Blutnährböden (Blutagarplatte) hat Pokschischewsky festgestellt, daß 18 geprüfte Pseudomilzbrandstämme gegenüber Pferde- und Rinderblut stark hämolytische Eigenschaften zeigten. In Übereinstimmung hiermit stehen die Angaben von Uémara, Jarmai, Sirk und Köhler, während nach Baerthlein die Hämolyse keine konstante Eigenschaft der Pseudomilzbrandbazillen darstellt.

Zur Differenzierung der milzbrandähnlichen Bazillen hat Weichardt auf das Seidenpepton (Abderhalden) hingewiesen. Im Seidenpeptonwasser wächst der *Bacillus anthracoides* (Heim) unter Trübung der Nährlösung, während der *Bacillus anthracis* kein Wachstum ergibt.

Hinsichtlich der Pathogenität, deren Fehlen als besonderes diagnostisches Merkmal der Pseudomilzbrandbazillen angesehen wird, ist aus neueren Untersuchungen (Pokschischewsky) zu schließen, daß diese Bazillen für kleinere Versuchstiere entweder überhaupt nicht oder höchstens nur für Mäuse dann pathogen sind, wenn sie in großen Mengen in die Bauchhöhle injiziert werden. Ihre Virulenz nimmt durch Passageimpfungen nicht zu.

3. Milzbranddiagnose.

Weder die klinische Untersuchung noch die bei der Zerlegung gefundenen anatomischen Veränderungen genügen, die Milzbranddiagnose am Tier in jedem Falle einwandfrei sicherzustellen. Die Feststellung des Milzbrandes ist vielmehr häufig erst durch die bakteriologische Untersuchung möglich. Die Anweisung für das Zerlegungsverfahren bei Viehseuchen (Anlage B) zum Reichsviehseuchengesetz vom 26. Juni 1909 schreibt daher beim Milzbrand die mikroskopische Untersuchung einer Blutprobe vor, bei notgeschlachteten Tieren die Untersuchung von verendeten Teilen der Milz oder des Gewebssaftes der blutig veränderten Teile. Eine weitere Untersuchung in einer besonderen Untersuchungsstelle hat zu erfolgen, wenn das Ergebnis der mikroskopischen Untersuchung zweifelhaft ist. Außerdem ist seitens der deutschen Bundesstaaten meist eine Nachprüfung angeordnet worden, wenn es sich um Milzbrand beim Pferde handelt. Auch die Entschädigungspflicht des Staates ist mehr oder weniger von dem Ausfall der bakteriologischen Untersuchung abhängig gemacht.

Die Nachprüfung in den Untersuchungsstellen hat sich zu erstrecken auf die mikroskopische Untersuchung, das Anlegen von Kulturen, die Verimpfung auf geeignete Versuchstiere, auf die Ausführung des Präzipitationsverfahrens.

1. Bakteriologischer Nachweis. Die bakteriologische Feststellung des Milzbrandes am Kadaver kann unter Umständen Schwierigkeiten bieten. Während Milzbrandbazillen in frischen Kadavern durch bakterioskopische Prüfung meist

leicht nachzuweisen sind, wird der Nachweis schwieriger, wenn es sich um Kadaver handelt, die längere Zeit gelegen haben. Durch vorgeschrittene Fäulnis, namentlich im Sommer, und den damit einhergehenden chemischen Umsetzungen gehen die Milzbrandbazillen, die beim Todeseintritt noch in übergroßer Zahl vorhanden sind, im uneröffneten Kadaver rasch zugrunde, ohne daß es zur Bildung von widerstandsfähigen Dauerformen kommt.

Zur Färbung sind die verschiedenen Kapsel-Färbungsmethoden (Johné, Klett, Olt, Raebiger; Azurfarbstoffe aus Methylenblau) heranzuziehen. Diese Methoden liefern, wenn es sich um aus frischen Kadavern stammendes Material handelt, häufig so befriedigende Ergebnisse, daß die Diagnose auf Grund des Ausstrichpräparates allein gestellt werden kann. Bei schon faulendem Material sind jedoch die Kapsel-Färbungsmethoden nur von bedingtem Wert. In solchen Fällen leistet aber die Giemsa-Färbung noch ganz Hervorragendes. Die Giemsa-Methode hat sich zur Färbung der sog. „ausgefaulten“ Kapseln, d. h. von Kapseln, in denen die Bazillenleiber schon zugrunde gegangen sind, ganz besonders bewährt (Foth, Pfeiler und Scheyer). Foth hält die Giemsa-Färbung für so zuverlässig, daß er sie als ein für den Praktiker sicher und leicht handzuhabendes Verfahren empfiehlt. Namentlich das Hollbornsche Farbgemisch ist als zweizeitige Doppelfärbung von diagnostischem Wert. Differentialdiagnostisch kommen andere kapseltragende Bazillen (Ödembazillen, Fäulnisbakterien) in Betracht, die die mikroskopische Milzbrandfeststellung an der Hand des Kapselnachweises erschweren können. Hinsichtlich des Schweinemilzbrandes ist zu beachten, daß der Nachweis der Bazillen nur in den veränderten Organen gelingt. Für die bakteriologische Milzbrandfeststellung ist es ohne Belang, ob der Milzbrandbazillus im Tierkörper eine Kapsel im präformierten Zustand besitzt oder nicht. Entscheidend ist allein, daß er eine besondere, anderen gleichartigen Bazillen nicht eigentümliche Beschaffenheit zeigt, die sich mit bestimmten Methoden und Reagentien nachweisen läßt (Foth).

Neben der bakterioskopischen Prüfung hat das Plattenkulturverfahren zur Anwendung zu kommen. Die typischen Milzbrandkolonien zeigen auf der Agaroberfläche bei schwacher Vergrößerung lockenartigen Bau in Form wellig verlaufender Stränge, die sich unter Bildung von regelmäßigen Schlingen an der Peripherie auflösen, während die milzbrandähnlichen Bazillen weniger lockige Struktur und am Rande schwächere und unregelmäßig gestaltete Ausläufer aufweisen. Dementsprechend zeigen die Milzbrandkolonien im gefärbten Abklatschpräparat regelmäßig parallel gelagerte, verschlungene Bazillenfäden im Gegensatz zu den Pseudomilzbrandbazillen, die im Abklatschpräparat unregelmäßig gelagerte, in einzelne Bazillen zerfallene Fäden darbieten. Das Kulturverfahren wird von vielen Seiten (Bongert, Käsewurm, Blau u. a.) als die sicherste und beste Methode der bakteriologischen Milzbranddiagnostik angesehen, soweit es sich um Material handelt, das dem Kadaver entnommen ist. Für die Untersuchung von Material von kranken Tieren und Menschen kommen das Blut oder der Karbunkel in Frage. Als besonders geeignet hat sich beim Menschen die Untersuchung des Liquor cerebrospinalis erwiesen, so daß die Prüfung des Lumbalpunktates in verdächtigen Fällen stets ausgeführt werden sollte (Pollak, Praetorius).

Hinsichtlich des Nachweises von Milzbrandsporen in tierischen Rohstoffen führt das Plattenverfahren in der Regel erst dann zum Ziel, wenn das Mit-

wachsen gewisser saprophytischer Keime verhindert wird. Zu diesem Zweck ist es notwendig, das zu untersuchende Material zu erhitzen. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß die Milzbrandsporen sofort zu keimen anfangen und damit ihre Widerstandsfähigkeit gegen Erhitzung verlieren, sobald sie unter für die Keimung günstige Bedingungen gebracht werden. Nach Fiscoeder soll Kochsalzlösung für die Sporenkeimung ein wenig günstiger Boden sein und sich daher zur Aufschwemmung des Untersuchungsmateriales besonders eignen. Ferner ist darauf zu achten, daß nicht zu wenig Material und möglichst eine größere Anzahl von Proben des Untersuchungsstoffes geprüft werden, weil dann eher die Wahrscheinlichkeit besteht, auch nur in geringer Zahl vorhandene oder ungleichmäßig verteilte Sporen zum Nachweis zu bringen. Zur Abtötung der saprophytischen Begleitbakterien sind günstige Ergebnisse erhalten bei Erhitzung auf 65° (Jaenisch, Foth und Schubert, Engler, Szász: 10 Minuten), auf 75–80° (Glynn und Lewis: 15 Minuten, Enoch: 1 Stunde). Enoch empfiehlt im besonderen zum Nachweis der Milzbranderreger im Fischmehl und in anderen Futtermitteln etwa 150–200 g mit sterilisiertem Wasser zu übergießen, zu verreiben und den entstehenden dünnflüssigen Brei durch ein engmaschiges Metallsieb zu schütten. Von der durchgelaufenen trüben Flüssigkeit werden die gröberen Teile durch Absitzenlassen entfernt und die darüberstehende Flüssigkeit im Kolben im Wasserbade bei 80° C eine Stunde lang erhitzt. Nachdem die gröberen Teile nochmals sich zu Boden gesetzt haben, werden mit der darüberstehenden Flüssigkeit mehrere Zentrifugengläser gefüllt. Das mit einer möglichst hohen Umdrehungszahl abgesetzene, sehr feine Sediment enthält dann die ganzen in der Flüssigkeit suspendiert gewesenen Keime. Der Bodensatz wird zu Agarplattenserien verarbeitet und nach Anreicherung in Bouillon an Mäuse verimpft. Nach diesem Verfahren ist es Enoch gelungen in 30 untersuchten Futtermittelproben (24 Fischmehl-, 5 Knochenmehl-, 1 Fleischmehlprobe) in 10 Proben (9 Fischmehl, 1 Knochenmehl) Milzbrand mit Sicherheit festzustellen. Meyer hält die Enoch'sche Versuchsanordnung in Verbindung mit der Verwendung des modifizierten Endoagars als das zur Zeit geeignetste Verfahren zum Auffinden von Milzbrandsporen in Futtermitteln, wenn auch mit der Einschränkung, daß der Endosche Fuchsinagar ebenso elektiv für milzbrandähnliche Keime wirkt und keine klare Differenzierung zwischen Milzbrand und Pseudomilzbrand sowie anderen milzbrandähnlichen Keimen gibt. Für den Nachweis von Milzbrandsporen in Wolle und Tierhaaren hat Eurich eine der Reichelschen Waschmethode ähnliche ausgearbeitet. Die Probe wird in einem Kolben je nach Menge des Materials mit 50–100 ccm sterilisiertem Wasser übergossen, wozu dann 3–5% einer 5%igen Kalilauge zugesetzt werden. Nun erfolgt Erhitzung auf 80° C für 2 Minuten und daran anschließend Impfung in flüssigen Agar von 80° C. Die Feststellung der Milzbrandsporen in Erde (v. Gonzenbach) sowie im Wasser und Schlamm (Szász) wird durch Erhitzen des Zentrifugats nach vorherigem Auswaschen erleichtert. In dem mit Milzbrand infizierten Wasser sind die Sporen hauptsächlich im Bodensatz (Schlamm) angehäuft, wo sie lange Zeit latent bleiben können (Szász).

Unter Umständen kann auch die Ausschaltung der Saprophyten durch Behandlung mit 3–5%iger Antiforminlösung (Uhlenhuth) versucht werden. Durch dieses Verfahren wird selbstverständlich nur eine Abtötung der vege-

Kulturelle und morphologische Unterschiede

	Agar-		Gelatinestich	Kartoffel
	Platte	Stich		
<i>Bac. anthracis.</i>	Oberflächenkolonien von lockenförmig. Struktur; von dem Rand der Kolonien gehen wellig verlaufende Stränge aus. Im Abklatschpräparat stark verschlungene, parallel gelagerte Bazillenfäden.	Bürstenähnliches Wachstum (Tannenbaum).	Bürstenähnliches Wachstum, langsame Verflüssigung der Gelatine.	Gelblicher Belag.
1. Typus: <i>Bac. pseudoanthracis</i>	Oberflächenkolonien von weniger lockiger Struktur, am Rand schwächere und unregelmäßig gestaltete Ausläufer. Im Abklatschpräparat verzweigte und zerfallene Bazillenfäden.	Breitenwachstum in Form eines dichten verzweigten Flechtwerks.	Breitenwachstum in Form dickerer, sich verzweigender Ästchen, schnelle Verflüssigung der Gelatine.	Bräunlicher Belag.
2. Typus: <i>Bac. anthracoides.</i>	Desgl.	Knopfähnliche Kolonien.	Knopfähnliche Kolonien, schnelle Verflüssigung der Gelatine.	Schmutzig-grauer Belag.

tativen Formen der Saprophyten erreicht. Andere Sporenbildner, die ebenso resistent oder noch widerstandsfähiger sind als Milzbrand (Erdbazillen), besonders auch Anaerobensporen, widerstehen ebenfalls. Die Behandlung mit Antiformin kann manchmal dann Vorteile bieten, wenn die Untersuchung von faulem Material in Frage kommt. Trotzdem es nicht gelingt, aus faulem milzbrandhaltigem Material nach Antiformineinwirkung Reinkulturen von Milzbrandbazillen zu züchten, dürfte es sich dennoch empfehlen, weil hierdurch ein großer Teil der Fäulniskeime vernichtet und so die Diagnose wesentlich erleichtert wird (Tuchler). — Auch durch Ausschüttelung mit Kohlenwasserstoffen (Petroläther und Pentan) läßt sich eine Isolierung der Milzbrandbazillen aus Bakteriengemischen ermöglichen, wodurch die Milzbrandbazillen eine Anreicherung an der Grenze zwischen beiden Flüssigkeiten erfahren (Danèk). Durch Schütteln mit Petroläther und Ausstreichen mit einem Wattestab ließen sich Milzbrandbazillen in 74⁰/₀, mit Pentan sogar in 82,7⁰/₀ isoliert nachweisen, während der einfache Ausstrich meist nur überwucherte Platten lieferte, von denen die Milzbrandbazillen nicht isoliert werden können.

Hinsichtlich der morphologischen und kulturellen Differentialdiagnose der Milzbrand- und Pseudomilzbrandbazillen wird auf das früher Gesagte verwiesen. In obenstehender Übersicht sind diese Unterschiede an der Hand der Versuchsergebnisse von Pokschischewsky nochmals zusammengefaßt.

Für den Impfversuch kommen in erster Linie Mäuse in Betracht. Die

zwischen Milzbrand- und Pseudomilzbrandbazillen.

Lackmusmolke	Bouillon	Beweglichkeit	Kapselbildung	Sporenbildung auf festen Nährböden	Hämolyse
Dauernde Rötung (oder unverändert)	Klar, flockiger Bodensatz.	Unbeweglich.	Vorhanden.	Sporen rund bis länglich.	Keine Hämolyse auf der Blutplatte.
Bläuung.	Getrübt, nach einigen Tagen sich klärend, reichlicher flockiger Bodensatz.	Beweglich.	Keine Kapselbildung.	Sporen größer, Sporenbildung schneller u. reichlicher (schon nach 12 Stunden).	Starke Hämolyse auf der Blutplatte.
Bläuung.	Desgl.	Beweglich.	Keine Kapselbildung.	Desgl.	Starke Hämolyse auf der Blutplatte.

Impfung wird subkutan ausgeführt. Sterben die Mäuse, so sind sie durch Ausstrich und Kultur auf Milzbrand zu untersuchen. Finden sich in den Organen keine Milzbrandbazillen, so ist die Impfstelle zu prüfen. Ist fauliges Material zur Impfung verwendet worden, so empfiehlt es sich, schon etwa 12 Stunden nach der Impfung am lebenden Tiere eine Untersuchung der Impfstelle auf Milzbrandbazillen vorzunehmen (Ausführungsbestimmungen zum preußischen Ausführungsgesetze zum Reichsviehseuchengesetz). Nach Fiscoeder bietet die Untersuchung der Impfstelle die sicherste Gewähr für den Milzbrandnachweis. Die subkutan geimpften Mäuse werden nach 12 Stunden getötet; im positiven Falle finden sich dann in den von den blutig-sulzigen Teilen der Impfstelle hergestellten Ausstrichpräparaten typische bekapselte Milzbrandbazillen. Bei Material von menschlichen Milzbrandleichen, die ähnlich wie die Tierkadaver rasch der Fäulnis anheimfallen, ist der kutanen vor der subkutanen Impfung wegen der meist zahlreich vorhandenen Fäulniskeime der Vorzug zu geben. Aus diesem Grunde ist Gehirnventrikelflüssigkeit zur Verimpfung besonders geeignet. Um die Mäuseimpfung behufs Diagnostik noch sicherer zu gestalten — namentlich wenn es sich um tierische Rohstoffe und organisches Material handelt — haben Mießner und Lütje in Vorschlag gebracht, je 20–30 Mäuse mit dem Material zu impfen. Zu beachten ist, daß die Mäuse nach der Impfung auch an anderen Krankheiten sterben können. Während Impfmäuse durchschnittlich nach 1–3 Tagen, manchmal aber erst nach 5–8 Tagen an Milz-

brand eingehen, kommt es jedoch andererseits vor, daß sie infolge der Impfung an Milzbrand überhaupt nicht sterben, sondern ähnlich wie ein großer Teil der spontan erkrankten Schweine die Infektion mit Milzbrand überstehen. Nach Glage muß daher die Beobachtungszeit der Impfmäuse auf 10 Tage ausgedehnt werden, weil der Tod der Mäuse öfters an Milzbrandödem der Impfstelle, nicht aber an Milzbrandsepsis erfolgt. Die geringe Mäusevirulenz der Milzbrandbazillen in Futtermehlen, auf die Schubert hingewiesen hat, glaubt Enoch damit erklären zu können, daß die Hersteller neuerdings diese Produkte zwecks Abtötung etwaiger Milzbranderreger durch eine bestimmte Erhitzung sterilisieren. Daß es sich bei diesen abgeschwächten Milzbrandbazillen aber tatsächlich um Milzbranderreger handelt, hat Enoch bewiesen, indem er die Virulenz solcher Bazillen durch mehrfaches Einimpfen auf Bouillon derart steigern konnte, daß die Mäuse regelmäßig und typisch eingingen. Soweit tierische Rohstoffe und organisches Material in Frage kommen, ist der Nachweis der Virulenz für die Diagnose des Milzbrandes unbedingt erforderlich. Das Kulturverfahren allein genügt nicht. In diesen Fällen ist vielmehr daran festzuhalten, daß milzbrandverdächtige Kolonien durch den Tierversuch identifiziert werden müssen (Francke und Profé). Beim Versagen der Virulenz ist daher durch das von Enoch vorgeschlagene Verfahren der mehrmaligen Umimpfung in Bouillon mit nachfolgender Mäuseimpfung festzustellen, ob Milzbrand vorliegt.

Neuerdings werden Meerschweinchen und Kaninchen für diagnostische Impfungen als vornehmlich geeignet bezeichnet, da namentlich Kaninchen regelmäßiger als Mäuse und zwar in 24—40 Stunden der Infektion erliegen (Blau). Für den Nachweis in Rohstoffen (Wolle, Tierhaare usw.) sollen sich besonders Meerschweinchen bewähren (Glynn und Lewis, Sutherland), weil die zur Verimpfung kommende größere Menge Aufschwemmungsflüssigkeit (erhitzt) eher ein positives Ergebnis gewährleistet als die Mäuseimpfung oder der Kulturversuch.

Der Wert der einzelnen Verfahren der bakteriologischen Milzbranddiagnose wird verschieden beurteilt. Hinsichtlich des mikroskopischen Nachweises besteht Einigkeit darüber, daß dieser für frisches Kadavermaterial als genügend zuverlässig anzusehen ist. Bei älterem, schon in Fäulnis befindlichem Material bietet die Färbung mit Azurfarbstoffen zum Nachweis der Milzbrandbazillenschatten noch ziemliche Sicherheit. Verhältnismäßig die sichersten Resultate ergibt der kulturelle Nachweis in frischen Fällen, wo die Milzbrandbazillen an den bekannten Merkmalen meist und zwar leicht festzustellen sind. Die Mäuseimpfung wird im allgemeinen als die erst an dritter Stelle stehende Methode bewertet. Soweit es sich jedoch um tierische Rohstoffe handelt, wird der Impfversuch von vielen Seiten als die Methode bezeichnet, die allein zum Ziele führt (Mießner und Lütje, Glynn und Lewis, Szász). Eurich läßt es dagegen unentschieden, ob bei seiner Methode die Impfung von Mäusen oder Meerschweinchen oder die Kultur zweckmäßiger ist. Fiscoeder glaubt, die Impfung auch zur Feststellung des Milzbrandes an Kadavermaterial der Kultur vorziehen zu müssen unter der Voraussetzung, daß die Impfstelle zum Nachweis benutzt wird. Zusammenfassend ergibt sich, daß mittels aller Methoden der Milzbrandnachweis in den weitaus meisten Fällen genügend sicher zu führen ist, namentlich wenn mehrere der diagnostischen Hilfsmittel zur Anwendung kommen.

Für den experimentellen Nachweis der Milzbrandbazillen sind als Untersuchungsmaterial Milz, Blut und blutig veränderte Teile amtlich vorgeschrieben. Beim Milzbrand des Schweines kommen dagegen ausschließlich die veränderten Organe in Betracht. Bei der Karbunkelkrankheit des Menschen sind die Milzbrandbazillen in der Regel im Eiter, bei der Milzbrandsepsis meist im Blute nachzuweisen. Daneben ist die Untersuchung des Lumbalpunktats und bei menschlichen Leichen die Prüfung der Gehirnentrikelflüssigkeit zu berücksichtigen. Da bei der rasch einsetzenden und überhandnehmenden Fäulnis der Milzbrandkadaver das Gewinnen von Reinkulturen aus dem Blut oder der Milz oft schwierig ist und die Diagnose verzögert, sind andere Organe, die weniger der Fäulnis ausgesetzt sind, zur Untersuchung herangezogen worden. Für die bakteriologische Untersuchung ist die Auswahl der Organe besonders dann von Bedeutung, wenn Material zur Nachprüfung an Untersuchungsstellen einzusenden ist. Die Lunge, in der infolge ihres Luftgehaltes eine schnellere Sporenbildung vielleicht anzunehmen ist, wird zwar als geeignet angesehen; einen wesentlichen Vorteil gegenüber der Untersuchung der Milz bietet sie jedoch nicht (Stemmer, Szász). Hinsichtlich der Haut ist von Pfeiler und Neumann festgestellt worden, daß der Nachweis der Milzbrandbazillen in der Haut meist dann noch gelingt, wenn die Untersuchung des Blutes und der Organe versagt. Es wird daher empfohlen, zur Untersuchung Hautstücke von der Länge und Breite eines Fingers in mit Wattestopfen verschlossenen Reagenzgläsern miteinzusenden. Die hiermit zusammenhängende Frage, ob eine Sporenbildung in der unverletzten Haut im Kadaver stattfindet, wird von Schiele im Gegensatz zu den früheren Feststellungen von Ciuca und Stoicesco dahin beantwortet, daß Milzbrandsporen im Innern der Haut einwandfrei nicht nachzuweisen sind. Auch das Knochenmark ist zur Milzbranddiagnose benützt worden in der Annahme, daß dieses sich zur Untersuchung eignen müsse, weil es der Fäulnis besonders lange widersteht. Diese Annahme ist von Wulff, Grabert und Pfeiler bestätigt worden, die übereinstimmend berichten, daß die kulturelle Untersuchung des Knochenmarks sich der anderer, leichter faulender Organteile überlegen erweist. Grabert gelang der kulturelle Nachweis der Milzbrandbazillen aus dem Knochenmark meist fast in Reinkultur innerhalb 2—3, in einem Falle noch 6 Wochen nach dem Tode des Tieres. Die Untersuchung des Knochenmarkes ist mithin für die bakteriologische Nachprüfung ein sicheres Mittel zum Nachweis der Milzbranderreger.

Die richtige Art der Versendung ist deshalb von Bedeutung, um den Milzbrandbazillen die für die Sporenbildung nötigen Bedingungen zu schaffen. Fehlen diese, so werden die Milzbrandbazillen vorzeitig durch Fäulniskeime überwuchert und gehen rasch zugrunde. Um die schädigenden Einflüsse der Fäulnis während des Transportes des Untersuchungsmaterials auszuschalten, sind verschiedene Verfahren angegeben worden, die alle darauf beruhen, daß an Stelle des leicht faulenden feuchten Milzbrandmaterials letzteres auf einem geeigneten Substrate zur Antrocknung und auf diese Weise zur Sporenbildung gebracht wird. Es ist empfohlen worden, das Milzbrandmaterial anzutrocknen an durch Kochen sterilisierten halbierten Kartoffeln, an Fließpapier oder Filterpapierrollen, an Wollfäden, auf Ton, Kreide, Gipsstäbchen, in sterilen Reagenzgläsern, auf Objektträgern durch Ausstreichen in dicker Schicht usw. Für die Nachprüfung der Milzbranddiagnose schreiben die Ausführungsbestimmungen

zum Reichsviehseuchengesetze vom 21. Juli 1911 vor die Einsendung von 3 lufttrockenen ungefärbten, nicht erwärmten Deckglaspräparaten, sowie Proben von frisch aus einer Ohr- oder Halsvene entnommenem Blut oder von Milzbrei, in dicker Schicht auf drei Stückchen neuen sauberen Fließpapiers aufgetragen. Das von Forster empfohlene „Straßburger Gipsstäbchenverfahren“ verdient besondere Erwähnung, da es sich als sehr zweckmäßig erwiesen hat. Das umfangreiche Untersuchungsmaterial von Engler (258 Fälle) hat die Brauchbarkeit dieser Methode bewiesen, deren Leistungsfähigkeit noch erhöht wird, wenn an Stelle von Gips Ton verwendet wird. Zum Abtöten der Saprophyten ist 10 Minuten langes Erhitzen der mit dem geimpften abgeschabten Material flüssigen Agarröhrchen auf 65° C vorteilhaft. Der Gipsstab hat sich der Filterpapierrolle wesentlich überlegen gezeigt, weil die Sporulation auf Gips viel eher beginnt als auf Papier. Orlando und Valentini haben vorgeschlagen, das vom Gipsstäbchen mit Bouillon oder Kochsalzlösung abgeschwemmte Material behufs Abtötung der verunreinigenden Begleitbakterien auf 100° C zu erhitzen, schnell abzukühlen und dann auf Nährböden zu verimpfen. Beiläufig ist zu erwähnen, das auch stark faserhaltige Pflanzenstengel (*Ferula communis*), die ein großes Aufsaugungsvermögen besitzen, zum Eintrocknen und Versenden von Milzbrandmaterial sich eignen sollen (Borelli).

2. Serumdiagnose. Von den serologischen Untersuchungsmethoden hat das Präzipitationsverfahren für die Diagnose des Milzbrandes in der Veterinärmedizin besondere praktische Bedeutung erlangt. Es ist das große Verdienst von A. Ascoli und Valenti, den Wert dieser Methode erkannt und ihre Brauchbarkeit bewiesen zu haben. Der Vorteil dieser Reaktion liegt im wesentlichen darin, daß selbst in den Fällen, wo alle anderen diagnostischen Verfahren versagen, die Ascolische Präzipitationsmethode noch zum Ziele führt. Die zahlreichen Untersuchungen von Pfeiler und seinen Mitarbeitern haben zum Ausbau und zur praktisch-diagnostischen Anwendung dieses Verfahrens wesentlich beigetragen.

Das Wesen der A.-R. (Ascoli-Reaktion) besteht darin, daß präzipitierendes Milzbrandserum mit milzbrandhaltigem Material einen Niederschlag gibt oder bei der meist angewendeten Ring- oder Schichtprobe eine ringförmige Trübung an der Berührungsfläche von Milzbrandserum und Milzbrandantigen auftritt. Zur Reaktion sind erforderlich 1. ein geprüftes, sicher präzipitierendes Antimilzbrandserum (Präzipitin), 2. ein Extrakt aus milzbrandhaltigem Material (Präzipitinogen), 3. die notwendigen Kontrollen. Die Ausführung der Reaktion geschieht in der Weise, daß zunächst etwa 0,5 ccm des Antiserums in ein sorgfältig gereinigtes und sterilisiertes kleines Reagenzröhrchen gegeben und etwa die gleiche Menge des vollkommen klaren Extraktes vorsichtig auf das Serum geschichtet wird. Vollkommen klare Reagentien sind für den Eintritt einer einwandfreien Reaktion unbedingte Voraussetzung. Die positive Reaktion ist daran zu erkennen, daß an der Berührungsfläche von Serum und Extrakt sofort oder innerhalb von 5—10 Minuten ein scharf abgesetzter grauweißer Ring auftritt. Für den Praktiker hat Ascoli ein Milzbranddiagnostikum ausgearbeitet, das besteht aus einem zur Filtrierung und Schichtung des Extraktes dienenden Standgefäß, das mit dem präzipitierenden Serum beschickt wird, und aus einem gewöhnlichen Reagenzglas, das zur Herstellung des Extraktes mittels Kochsalzlösung dient. Zur Verwendung kommt ein Kocheextrakt (Thermopräzipitinmethode). Mit Hilfe dieser Apparatur gestaltet sich die einfache Ausführung

der Probe folgendermaßen: 1. das Reagenzglas wird zur Hälfte mit gewöhnlichem Wasser gefüllt und darin unter Erwärmen eine physiologische Kochsalzlösung mittels einer der beigegebenen Kochsalztabletten bereitet, 2. dieser Kochsalzlösung werden einige Gramm des Untersuchungsmaterials zugefügt, worauf das Röhrchen mehrere Minuten in kochendes Wasser eingetaucht oder unmittelbar zum Kochen erhitzt wird, 3. nach dem Erkalten wird der erhaltene Milzbrandextrakt mittels eines Trichterchens durch Asbestwolle unmittelbar auf das im Standgefäß befindliche Antiserum filtriert. Die Thermopräzipitation hat sich als Schnellmethode für die praktische Ausführung der Milzbranddiagnostik bewährt. Das Auswerten des Antiserums unter Berücksichtigung der notwendigen Kontrollen ist jedoch besonderen Laboratorien vorzubehalten.

Was das präzipitierende Antiserum anbelangt, so ist darauf hinzuweisen, daß die Herstellung mit Schwierigkeiten verbunden ist, weil Präzipitine bei der gewöhnlichen Art der Immunisierung von Versuchstieren meist nicht gebildet werden. Die präzipitierenden Substanzen entstehen vielmehr im Serum der Tiere erst nach Einführung von so großen Bakterienmengen, wie sie für die Gewinnung eines gewöhnlichen Schutz- oder Heilserums nicht notwendig sind (Pfeiler). Da nach Ascoli die Herstellung gut präzipitierender Sera allein abhängig ist von der Menge der verimpften Bazillenleiber, nicht jedoch von der Virulenz der Bazillen, so empfiehlt es sich, zur Schonung der Versuchstiere abgeschwächte oder avirulente Milzbrandbazillen zu verwenden. Das zur Serumherstellung geeignetste Versuchstier ist der Esel, der nach Ascolis Vorschrift, mit einer Öse steigend bis zu drei Agarplattenkulturen vorbehandelt, nach etwa 7 Wochen ein gut präzipitierendes Serum liefert. Nach Schütz und Pfeiler lassen sich präzipitierende Milzbrandantisera auch vom Kaninchen, Rind und Pferd gewinnen. Die Vorbehandlung erfolgt am vorteilhaftesten mit lebenden schwach oder mittelgradig virulenten Milzbrandkulturen. Die Gewinnung hochwertiger präzipitierender Milzbrandsera ist aber auch abhängig sowohl von der Individualität des Serumtieres als auch von der Verwendung der richtigen Kulturen; als Präzipitinogen sind besonders Stämme geeignet, die auf Agar gute Kapselbildung zeigen (Pfeiler und Drescher). Die Blutentnahme hat 8—12 Tage nach der Injektion zu erfolgen. Schnell hochimmunisierte Tiere verlieren bald den hohen Titer, langsam vorbehandelte Tiere bleiben längere Zeit auf der einmal erreichten Titerhöhe. Das Präzipitin im Milzbrandserum ist schädigenden Einflüssen gegenüber ziemlich widerstandsfähig (durch Fäulnis nicht leicht zu zerstören, durch Zusatz von 0,5% Karbolsäure zu konservieren). Die Präzipitine werden durch Erhitzung auf 56—60° C funktionsunfähig, die inaktivierten präzipitierenden Milzbrandsera (Präzipitoide) lassen sich durch Komplementzusatz nicht reaktivieren. Ihrer Struktur nach gehören die Präzipitine des Milzbrandserums in die Gruppe der Globuline, sie sind wie die meisten Antikörper in der Eu- oder Pseudoglobulinfraktion verteilt (Pfeiler und Drescher).

Die Prüfung des präzipitierenden Milzbrandserums ist von besonderer Wichtigkeit. Die Hauptforderung, die an ein brauchbares Serum gestellt werden muß, ist, daß nur solche Sera zur Anwendung kommen, die in Extrakten aus Milzbrandorganen augenblicklich eine deutliche Ringbildung zeigen. Die Auswertung hat mittels genau eingestellter Bazillenextrakte zu erfolgen. Ascoli schlägt zur Prüfung die Anwendung je eines Kultur- und eines Organextraktes vor. Rickmann und Joseph benutzen zur Auswertung der Sera Bakterien-

extrakte, deren Trockensubstanz genau bestimmt ist, nachdem sie gefunden hatten, daß Trockensubstanz und präzipitinogene Substanz sich direkt proportional verhalten. Ein so hergestelltes Standardbazillenextrakt enthält 0,003 g Bazillentrockensubstanz im Kubikzentimeter. Als Standardserum wird ein solches bezeichnet, das mit der Verdünnung 1 : 100 dieses Extraktes unmittlere Ringbildung gibt und somit als 100-fach bewertet wird. Um möglichst gleichmäßige Ergebnisse zu gewährleisten, ist die staatliche Prüfung der präzipitierenden Milzbrandsera zu fordern (Tempel). Rickmann und Joseph haben dieser Forderung zugestimmt und erachten eine staatliche Kontrolle gleichfalls für notwendig. Wesentlich ist es auch, daß das präzipitierende Serum nicht zu hochwertig ist, da derartige Sera zu leicht auch mit Pseudomilzbrandbazillen reagieren. Hinsichtlich der Haltbarkeit der präzipitierenden Milzbrandsera ist festgestellt, daß bei längerem Lagern eine Abnahme ihrer präzipitierenden Kraft eintritt.

Die Herstellung brauchbarer Extrakte ist auf verschiedene Weise möglich. Die praktische Diagnostik bedient sich meist der Kochextrakte, während für das Arbeiten im Laboratorium den Chloroformextrakten manchmal der Vorzug gegeben wird, da sie klarer als Kochextrakte sind und infolgedessen eine schärfere Reaktion geben (Profé, Schütz und Pfeiler). Schubert stellt, um jederzeit Kontrollextrakte aus Milzbrandmaterial vorrätig zu haben, Kochextrakte aus sicherem Milzbrandorganmaterial her, die in kleinen Proberröhrchen in der Menge von 0,5 ccm abfiltriert und sterilisiert aufgehoben werden. Außer bei Verwendung von Extrakten aus Milzbrandbazillenstämmen wird mit den verschiedensten Organextrakten (Milz, Lunge, Darm, Leber) von milzbrandigen Tieren bei Übersichtung mit präzipitierendem Serum eine positive Reaktion erhalten. Voraussetzung ist selbstverständlich, daß in den Organen Milzbrandbazilleneiweiß oder dessen Abbaustoffe enthalten sind. Ist der Gehalt an Milzbrandeiweiß sehr gering, so kann die Reaktion unter Umständen versagen, namentlich dann, wenn es sich um lokalisierte Milzbrandformen handelt. Beim Schweine sind deshalb im Gegensatz zu den anderen Tierarten, bei denen die Milz das beste Material zur Vornahme der Präzipitinreaktion liefert, die spezifisch veränderten Organteile (Lymphknoten, Ödem am Hals und der Umgebung der Lymphknoten) auszuwählen (Seibold, Pfeiler). Da der Präzipitinogenachweis auch in rohen unverarbeiteten Tierprodukten möglich ist, so hat dieses Verfahren für die Erkennung des Milzbrandes an Tierhäuten, besonders von aus dem Ausland eingeführten, unter Umständen Bedeutung. Belfanti, Negroni, Schütz und Pfeiler, Declich, Pfeiler und Holtzhauer haben die Brauchbarkeit der Methode für rohe und getrocknete Tierhäute sichergestellt; für gegerbte Häute ist sie jedoch nicht brauchbar, da das Milzbrandpräzipitinogen durch den Gerbprozeß beeinflusst wird (Schwär). Für getrocknete oder gesalzene Fleischwaren, namentlich Würste, ist die A.-R., wie Silva gezeigt hat, ebenfalls zu verwenden. Der Nachweis des Präzipitinogens in Futtermitteln ist versucht worden, hat aber einwandfreie Ergebnisse nicht gehabt. Dies beruht einerseits darauf, daß in der Regel nur sehr wenig Milzbrandkeime vorhanden sind, und andererseits, daß in den Extrakten aus Futtermitteln zahlreiche Extraktivstoffe enthalten sind, die mit Serum unspezifische Trübungen ergeben (Ruppert). Nach Lammert, der Versuche mit künstlich milzbrandinfizierten Futtermitteln angestellt hat, ist die Präzipitationsmethode für Futter-

mittel nur von beschränktem Wert, denn es hat sich gezeigt, daß die Präzipitation im allgemeinen zum Milzbrandnachweis in tierischen (Fisch- oder Kadavermehl) geeigneter ist als in pflanzlichen Futtermitteln. Auch in den Fäzes milzbrandkranker Schweine und Rinder sind präzipitierende Substanzen enthalten; Extrakte aus dem Darminhalt ergeben bei septikämischem, nicht jedoch bei lokalem Milzbrand, positive Reaktion (Wilke). Ebenso gelingt der Antigennachweis mittels A.-R. in mit Blut oder Milzbrei getränkten Filtrierpapierstreifen, falls Chloroform-Kochsalzextrakte, hergestellt werden (Hoffmann). Die Präzipitationsmethode hat sich ferner auch in solchen Fällen bewährt, wo die Milzbrandkadaver bereits längere Zeit im Boden verscharrt gelegen haben. So ist es gelungen, mit Hilfe dieser Methode die Infektionsquelle in Erde zu ermitteln, die einer Stelle entstammte, an der eine an Milzbrand erkrankte Kuh entblutet worden war (Pfeiler und Rehse). Für die gerichtliche Medizin kann die Präzipitationsmethode ebenfalls unter Umständen wertvolle Dienste leisten. Pfeiler hat einen von Leoncini berichteten menschlichen Fall mitgeteilt, bei dem noch nach fast 5 Jahren mit den in Alkohol aufbewahrten Organen (Muskulatur) eine deutliche positive A.-R. erhalten wurde. Über die Anwendbarkeit der A.-R. bei Benutzung von Leichenteilen von Menschen, die an Milzbrand gestorben sind, liegen sonstige Angaben nicht vor. Der Antigennachweis im Lumbalpunktat dürfte für diagnostische Zwecke weiterer Prüfung bedürfen.

Von besonderer Wichtigkeit ist, daß Fäulnisvorgänge das Milzbrandpräzipitogen nicht beeinflussen. Diese Feststellung ist für die Beurteilung des Wertes der A.-R. von besonderer Bedeutung, weil die Unsicherheit in der Erkennung des tierischen Milzbrandes am Kadaver, die durch die verhältnismäßig geringe Resistenz der Milzbrandbazillen gegenüber der Fäulnis bedingt ist, durch die Anwendung der Präzipitation als beseitigt anzusehen ist (Schütz und Pfeiler). Die Einwirkung von Desinfektionsmitteln (Petroleum, Kalkmilch, Alkohol, Glycerin, Formalin) sowie Eintrocknen und Erhitzen beeinflussen die A.-R. in keiner Weise (Oslander, Granucci), wodurch diese Methode auch in solchen Fällen von diagnostischem Wert sein kann.

Die Versuchsanordnung zur Prüfung der Brauchbarkeit eines präzipitierenden Milzbrandserums und der Extrakte gestaltet sich wie folgt:

- | | | |
|-----------------------|---|--|
| 1. Milzbrandantiserum | + | Extrakt aus Milzbrandkultur, |
| 2. „ | + | Extrakt aus Milzbrandorganen, |
| 3. „ | + | Extrakt aus milzbrandfreien Organen, |
| 4. „ | + | Kochsalzlösung, |
| 5. Normalserum | + | Extrakt aus Milzbrandkultur, |
| 6. „ | + | Extrakt aus einem milzbrandigen Organ. |

Ein brauchbares Milzbrandantiserum muß in Röhrchen 1 und 2 sofort typische Präzipitation geben, während sämtliche übrigen Röhrchen weder eine Ringbildung noch eine Trübung zeigen dürfen. Die Stärke der Reaktion entspricht der in dem Extrakt enthaltenen Antigenmenge. Je mehr Keime im Untersuchungsmaterial vorhanden sind, desto stärker ist der Ausfall der Reaktion. Extrakte aus der bazillenreichen Milz von milzbrandkranken Rindern und Pferden reagieren deshalb stärker als solche aus Organen von Schweinen, bei denen meist weniger Milzbrandbazillen vorhanden sind. Aus diesem Grunde ist es notwendig, bei Schweinen die typisch veränderten Organe für die Extrakt-

herstellung zu benutzen. Zur Herstellung brauchbarer Organantigene genügt im allgemeinen das Kochextrakt allen Anforderungen. Die von Schütz und Pfeiler empfohlene Chloroformmethode gibt zwar auch brauchbare Extrakte, ist aber gegenüber der Kochmethode umständlicher und zeitraubender. Unter Umständen kann bei sehr stark in Fäulnis übergegangenen Organen, besonders Lymphknoten, von der Azetonmethode Gebrauch gemacht werden (Rothacker). Haupterfordernis ist jedoch bei jeder Art der Extrakterstellung, daß die Extrakte so lange durch Filtrierpapier oder Asbest filtriert werden, bis sie vollständig klar sind. Eine geringgradige Opaleszenz oder eine schwachrötliche Färbung schadet nicht, wenn das Extrakt sonst klar ist. Die Extrakte sind in der bei der Gewinnung erhaltenen Konzentration zu verwenden. Eine etwa 50-fache Verdünnung, die Ascoli und Valenti ursprünglich zur Vermeidung unspezifischer Reaktionen empfohlen hatten, ist nicht ratsam. Solche Versuchsfehler lassen sich durch Verwendung nicht zu hochwertiger Antimilzbrandsera (80 bis 100-fache) vermeiden. An das präzipitierende Serum ist ferner die Anforderung zu stellen, daß nur solche Sera verwendet werden, die bei der Vorprüfung momentan präzipitieren. Die Beurteilung der Reaktion, die am zweckmäßigsten als Schichtprobe (erst Serum, darauf vorsichtig Extrakt) ausgeführt wird, bietet bei Berücksichtigung der nötigen Kontrollen keine Schwierigkeiten. Als Beobachtungszeit ist 10 Minuten anzugeben. Später eintretende Trübungen haben unberücksichtigt zu bleiben.

Die Spezifität der Präzipitation ist jedoch insofern einzuschränken, als auch die sog. Pseudomilzbrandbazillen durch Antimilzbrandserum präzipitiert werden. Der Wert dieser Reaktion für die Erkennung des Milzbrandes wird jedoch hierdurch vom praktischen und diagnostischen Standpunkt keineswegs beeinträchtigt. Ascoli selbst hat in einer seiner ersten Arbeiten darauf hingewiesen, daß sein Serum mit Extrakten aus Pseudomilzbrandbazillen eine mehr oder weniger deutliche Reaktion gibt. Valenti versuchte die Präzipitation zur Unterscheidung der Anthrax- und Pseudoanthraxbazillen heranzuziehen. Seine Versuche sowie die von de Gaspari, Schütz und Pfeiler, O. Meyer, Pfeiler und Drescher, Zingle, Pokschischewsky, Poppe u. a. haben gezeigt, daß sämtliche Pseudomilzbrandarten mit Ascolischem Serum positiv reagieren und eine Unterscheidung der Milzbrand- von den milzbrandähnlichen Bazillen auf diese Weise nicht möglich ist. Zur Ausschaltung der Gruppenpräzipitine haben Pfeiler und Drescher den Castellanischen Versuch herangezogen, wobei sich ergab, daß mit Milzbrandbazillenextrakten bis zur Wirkungslosigkeit abgesättigte präzipitierende Sera noch mit Pseudomilzbrandextrakten präzipitierten. Es ist daher nicht möglich, mittels der Präzipitationsmethode die Milzbrandpräzipitine von den Präzipitinen der Pseudoanthraxbazillen zu unterscheiden. Andererseits geben Sera, die vom Kaninchen durch Behandlung mit Pseudomilzbrandbazillen gewonnen werden, gleichfalls und in demselben Grade mit Extrakten aus Milzbrand- wie aus Pseudomilzbrandbazillen eine positive Reaktion (Pokschischewsky). Bei Titrierung der Bazillenextrakte mit unverdünntem Serum sind jedoch gewisse quantitative Unterschiede festzustellen. Während Milzbrandserum mit Milzbrandbazillenextrakt noch bei einer Extraktverdünnung von 1 : 50 präzipitiert, zeigt dieses Serum mit Pseudomilzbrandextrakt nur in einer Verdünnung von 1 : 5 bis höchstens 1 : 20 eine positive Reaktion. Das gleiche Verhalten besteht beim präzipitierenden Pseudo-

milzbrandserum gegen Pseudomilzbrandextrakt (1 : 50), dagegen gegenüber Milzbrandextrakt nur 1 : 10 (Pokschischewsky, Isabolinsky). Die Präzipitationsreaktion ist mithin beim Milzbrand eine typische Gruppenreaktion. Für praktische Verhältnisse kommt diesem Umstand, was nochmals betont sei, jedoch keine Bedeutung zu.

Die Präzipitationsreaktion hat sich als so zuverlässig erwiesen, daß diese Methode als wertvolles diagnostisches Hilfsmittel zum Milzbrandnachweis anzusehen ist. Ihr besonderer Wert liegt vor allem aber darin, daß sie in Fällen, wo infolge Fäulnis Milzbrandbazillen zugrunde gegangen sind, und außerdem häufig auch dann noch positiv ausfällt, wenn die übrigen Nachweismethoden versagen (Reinhardt). Nach Schütz und Pfeiler ist die endgültige Entscheidung, ob Milzbrand im gegebenen Falle vorliegt oder nicht, vom Ergebnis der Präzipitinreaktion abhängig zu machen.

Was die Bewertung der verschiedenen Nachweismethoden anbelangt, so haben Pfeiler und Scheyer nachgewiesen, daß von 315 Milzbrandfällen ermittelt wurden durch 1. die Präzipitation 93%, 2. die mikroskopische Untersuchung 80%, 3. die Kultur 55%, 4. die Tierimpfung 14%. Isabolinsky fand unter 38 Milzbrandfällen die Präzipitation bei 38, die mikroskopische und bakteriologische Untersuchung jedoch nur bei 33 positiv. Deelich stellte unter 82 Milzbrandextraktproben bei 77 positive Präzipitation, bei den 5 negativen aber ein positives bakteriologisches Ergebnis fest. Fiscoeder sowie Raebiger und Seibold haben völlige Übereinstimmung der bakteriologischen Untersuchung mit der Präzipitation sowohl in positiver wie in negativer Hinsicht festgestellt. Die Präzipitationsmethode ist mithin die zuverlässigste Methode. Anscheinend übertrifft an Sicherheit die mikroskopische Untersuchung den Kultur- und Mäuseimpfungsversuch. Für die Feststellung des Milzbrandes bei Rindern und Pferden sind der mikroskopische Nachweis und die Präzipitationsreaktion als ausreichend anzusehen (Schütz und Pfeiler). Szimanowski und Zagaja gehen sogar soweit, daß sie vorschlagen, bei positivem Ausfall der Präzipitation von einer weiteren bakteriologischen Untersuchung überhaupt abzusehen und jede Untersuchung auf Milzbrand mit der Präzipitation zu beginnen. Bei Feststellung von Milzbrand bei Schweinen ist die Präzipitation unter allen Umständen stets als ergänzende Methode mitheranzuziehen, durch die allein ebensoviel, wenn nicht mehr Fälle vom Milzbrand beim Schweine ermittelt werden können als durch die bakteriologische Untersuchung allein (Pfeiler und Weber).

Die Komplementablenkung ist ebenfalls für die Milzbranddiagnose nutzbar zu machen versucht worden. Was zunächst die Frage anbelangt, ob sich im Milzbrandserum spezifische komplementbindende Antikörper vorfinden, stehen sich zwei Ansichten gegenüber. Bordet und Gengou, Pokschischewsky u. a. glauben, spezifische Stoffe nachgewiesen zu haben, während Sobernheim, Bierbaum und Boehncke den Standpunkt vertreten, daß die Mehrzahl der Milzbrandsera ein spezifisches Komplementbindungsvermögen überhaupt nicht besitzt. Bierbaum und Boehncke haben im besonderen nachgewiesen, daß es sich bei der Komplementablenkung der präzipitierenden Milzbrandsera um eine nichtspezifische Lipoidreaktion der zur Serumgewinnung verwendeten Tierart (Esel) handelt. Djoubeljeff hat die Komplementablenkung für die Milzbranddiagnose am Kadavermaterial unter Verwendung

von wässrigen Extrakten aus Leber und Milz empfohlen und besonders hervorgehoben, daß diese Reaktion vor der Präzipitation, manchen Vorzug habe, weil sie mit jedem Milzbrandimmenserum ausgeführt werden könne. Daß die antiinfektiösen, nicht präzipitierenden Milzbrandsera vom Rind ein ausgesprochen spezifisches Ablenkungsvermögen gegenüber Bazillenextrakten, nicht jedoch mit Organextrakten zeigen, haben Bierbaum und Boehncke bestätigt. Auch Pokschischewsky hat gefunden, daß Milzbrandbazillenextrakte mit präzipitierendem und mit nichtpräzipitierendem Milzbrandserum Komplementablenkung geben. Da aber auch mit Pseudomilzbrandserum Komplementablenkung eintritt, so ist zu schließen, daß die Komplementablenkung bei Milzbrand und Pseudomilzbrand ebenfalls als Gruppenreaktion, wenn auch nicht in so ausgeprägtem Grade wie die Präzipitation, zu gelten hat. Hinsichtlich der vom Schweine stammenden Milzbrandbazillen ließ sich feststellen, daß unter diesen solche Bazillen vorkommen, die auf Grund ihrer komplementablenkenden und auch präzipitierenden Fähigkeit den Pseudomilzbrandbazillen näher zu stehen scheinen als dem Milzbrandbazillus. Aus alledem ergibt sich, daß der Komplementablenkung für die praktische Milzbranddiagnose nicht die einwandfreie Ergebnisse gewährleistende Sicherheit zukommt.

4. Pathologie und Therapie des Milzbrandes.

Nach der Art der Infektion werden 3 Formen des Milzbrandes unterschieden:

- Magen-, Darm- und Racheninfektion (Fütterungsmilzbrand, Darmmilzbrand, innerer Milzbrand),
- Hautinfektion (Hautmilzbrand, Karbunkelkrankheit, äußerer Milzbrand),
- Inhalationsmilzbrand (Lungenmilzbrand).

Bei den Tieren ist die Darminfektion die gewöhnlichste Form des Milzbrandes, die hauptsächlich nach Aufnahme von sporenhaltigen Futtermitteln oder Trinkwasser, seltener von Bazillen zustande kommt. Die Infektion von der Haut aus ist bei Tieren bei weitem seltener, der Inhalationsmilzbrand ist bis jetzt einwandfrei bei Tieren überhaupt noch nicht nachgewiesen worden. Beim Menschen liegen die Verhältnisse so, daß die gewöhnlichste Form die Hautinfektion (Milzbrandkarbunkel) ist, während Darm- und Inhalationsmilzbrand seltener beobachtet werden.

Nach dem klinischen Verlauf hat man perakuten, akuten und chronischen Milzbrand, nach dem Auftreten oder Fehlen von Lokalisationen Milzbrand ohne sichtbare und mit sichtbaren Lokalisationen unterschieden. Letztere Einteilung hält Zwick für klinische Zwecke hinsichtlich des Tiermilzbrandes für die geeignetste.

1. Milzbrand der Tiere. An Milzbrand erkranken vor allem Pflanzenfresser (Rind, Pferd, Schaf, Ziege). Der Art der Ansteckung nach ist der innere Milzbrand (Milzbrandseptikämie), beim Schweine der lokale Milzbrand die häufigste Form. Dem Verlauf nach kommt beim Schaf der perakute, bei Rind und Pferd der akute und perakute Milzbrand meist ohne Lokalisation, beim Schweine der subakute und chronische Milzbrand mit Lokalisation zur Beobachtung. Durch Spontanübertragung von Rindermilzbrand auf Schafe soll sich die Virulenz unter gewissen Umständen steigern, wie L'Héritier, Fleury und Tribout für algerische Schafe beobachtet haben. Bei Hunden, Katzen und beim Geflügel kommt Milzbrand unter natürlichen Verhältnissen nur selten vor.

Die Infektion erfolgt in der Mehrzahl der Fälle durch Sporen, wobei die Übertragung nicht unmittelbar von Tier zu Tier (direkt), sondern durch Zwischenträger (Futter, Wasser, Streu, Stallboden, Gerätschaften, Insekten usw.) erfolgt (indirekt). Die gewöhnlichste Form ist die Darminfektion, die auch beim gehäuften (epizootischen) Auftreten in erster Linie vorkommt. Die Inkubationszeit beträgt, wie künstliche Fütterungsversuche an Schafen und klinische Beobachtungen an Pferden und Rindern gezeigt haben, etwa 2—3 Tage. Bei dem für Milzbrand hoch empfänglichen Schaf fällt das Auftreten der ersten Erscheinungen mit dem Tod ziemlich zusammen.

Die Krankheitserscheinungen sind je nach der Art der Infektion und bei den einzelnen Tiergattungen wesentlich verschieden. Das bezeichnende Merkmal der Milzbrandinfektion bei Tieren ist nach Zwick das plötzliche Auftreten der Erkrankung, der stürmische, durchschnittlich nach 1—3 Tagen zum Tode führende Verlauf, die schwere Störung des Allgemeinbefindens, das hohe Fieber, die Neigung zu Schleimhautblutungen, das Auftreten der Bazillen im Blut, wozu die verschiedenen lokalen Symptome kommen (Karbunkel und Ödeme der Haut, Darmsymptome, Gehirnsymptome usw.).

Beim Rind ist die akute Form ohne äußere Lokalisation die gewöhnlichste Krankheitsform. Perakut verlaufende Krankheitsfälle, wobei die Tiere ganz plötzlich meist unter Erscheinungen von Gehirnsymptomen verenden, werden namentlich bei den sporadisch auftretenden Fällen und auch bei Beginn von Milzbrandenzootien beobachtet. Subakut verlaufende Fälle, bei denen der Tod erst nach 3—7 Tagen oder später eintritt, sind weniger häufig. Chronische Erkrankungen ähnlich denen beim Schwein gehören zu den Seltenheiten. Daß auch ganz leichte, in Heilung übergehende Milzbrandfälle, die nicht zur klinischen Feststellung gelangen, vorkommen, ist mit Wahrscheinlichkeit anzunehmen. Treten primär oder sekundär Karbunkel auf, so haben sie ihren Sitz teils auf der äußeren Haut, teils auf der Schleimhaut des Mauls; eine Abszedierung der Karbunkel erfolgt nicht, jedoch kommt anschließende Gangrän vor. Ein Unterschied in der Empfänglichkeit der einzelnen Rinderrassen besteht im allgemeinen nicht. Hinsichtlich des Alters der Tiere hat sich gezeigt, daß jüngere Tiere leichter erkranken als ältere. Bei Saugkälbern gehört der Milzbrand jedoch zu den Seltenheiten. Ein derartiger Fall bei einem 9 Wochen alten Kalb ist unlängst von Schlegel beschrieben worden. Äußere Einflüsse, wie Hunger, starke Ermüdung, starke Abkühlung begünstigen die Empfänglichkeit.

Ähnlich liegen die Verhältnisse beim Schaf, bei dem namentlich der apoplektische perakute Milzbrand beobachtet wird. Bei der Ziege ist der Verlauf des Milzbrandes meist weniger stürmisch als bei dem so hoch empfänglichen Schaf. Karbunkel sind selten.

Beim Pferd ist der akute oder subakute Milzbrand die häufigste Erkrankungsform. Ödeme und Karbunkel auf der Haut und auf den Schleimhäuten (Anthraxbräune) können vorkommen.

Das Schwein, das früher auf Grund künstlicher Übertragungsversuche als nur wenig empfänglich angesehen wurde, erweist sich, wie neuere Feststellungen (Elsäßer und Siebel, Glage, Schlegel, Mießner, Nieberle u. a.) ergeben haben, unter gewissen Umständen als verhältnismäßig häufig mit Milzbrand behaftet. Die natürliche Resistenz des Schweines ist nach Schlegel keineswegs eine absolute, sondern eine individuell sehr verschiedene. Der Milz-

brand der Schweine tritt auf als akut septikämische Form und als chronische lokalisierte Form. Während die erstere das gleiche Krankheitsbild und den gleichen Verlauf zeigt wie bei den anderen Haustieren, ist für die zweite, häufiger vorkommende Form charakteristisch, daß die Tiere bei Lebzeiten keinerlei klinische Erscheinungen zeigen und erst bei der Schlachtung gelegentlich der Vornahme der Fleischschau die milzbrandigen Veränderungen ermittelt werden. Der Häufigkeit nach werden Rachenmilzbrand an erster Stelle, an zweiter Stelle Darmmilzbrand, am seltensten Milzbrandseptikämie festgestellt. Die klinischen Erscheinungen beim lokalen Milzbrande des Schweines bestehen, falls solche überhaupt festzustellen sind, in Milzbrandbräune, entzündlichen Anschwellungen im Kehlgange und bieten das Bild der Larynx- und Pharynx-angina (Garotilho der Rinder und Schweine in Brasilien).

Kasuistik. Weitere Beiträge zur Pathologie des Milzbrandes im Berichtszeitraum haben geliefert: Rind (Haffner, Schmitt und Kopp), Pferd (Schaible, Schlegel), Schwein (Raebiger, W. Meyer, Heffter, Schlegel, Markus, Graul).

Die anatomischen Veränderungen bestehen bei der Milzbrandseptikämie der Tiere in Hämorrhagien in meist allen Organen, serös-sulzigen Infiltrationen und Blutergüssen in die Unterhaut, in das subseröse und submuköse Bindegewebe (Darm), in Milztumor und parenchymatöser Entzündung der Leber und Nieren sowie in dickflüssiger teerartiger Beschaffenheit des Blutes mit Vermehrung der Leukozyten (Hyperleukozytose). Die Milzbrandbefunde weisen bei der Mehrzahl der Sektionen von milzbrandigen Tieren diese sehr charakteristischen Veränderungen auf, bei einem Teil gelingt aber die Diagnose nur auf bakteriologischem Wege. Ein derartiger Fall ist u. a. von Vaerst bei einem notgeschlachteten Rinde beschrieben worden, bei dem außer einer leichten Erhabenheit an einer Stelle der Milz und einer geringgradigen Durchfeuchtung der Buglymphknoten die für Milzbrand eigentümlichen Erscheinungen vollkommen fehlten; erst der bakteriologische Nachweis von Milzbrandbazillen im Blut, in der Milz und in den Buglymphknoten sicherte die Diagnose. Von Roth wird auf Blutungen in die Herzmuskulatur an den Kranzfurchen als diagnostisches Merkmal aufmerksam gemacht, die bei Milzbrandfällen selten fehlen sollen. Heß sieht Blutungen in die Eierstöcke bei weiblichen Tieren als pathognomisches Symptom an und mißt dem eigentümlich süßlich faden Geruch der frischen Kadaver von milzbrandigen Rindern besondere Bedeutung bei. Mancherlei Abweichungen von dem typischen pathologisch-anatomischen Bild ergeben die Befunde bei der Zerlegung von mit Serum oder mit Serum und Vakzine geimpften Rindern, die kurze Zeit nach der Impfung eingegangen oder notgeschlachteter worden sind: Fehlen des Milztumors und der subserösen Blutergüsse; Milzbrandbazillen häufig nicht mikroskopisch, sondern nur durch Kultur und Impfvorsuch festzustellen (Cominotti).

Die anatomischen Veränderungen beim Schweinemilzbrand weisen entsprechend der chronischen lokalisierten Form manche Verschiedenheiten auf. Bei den lokalen Halserkrankungen findet sich fleckige Rötung mit nachfolgender Nekrose der Tonsillen und sulziger Durchtränkung der Nachbarschaft, namentlich der Lymphknoten. Die lokale Erkrankung der Milz kennzeichnet sich durch Bildung von karbunkulösen Knoten von Erbsen- bis Haselnußgröße, die bei längerem Bestehen zentrale Verkäsung zeigen. Beim lokalen Darmmilzbrand

finden sich in der Regel nur einzelne Lymphknoten erkrankt, die teils saftig geschwollen und gerötet, teils nekrotisch verändert sind und bei längerem Bestehen der Erkrankung sich abkapseln. Im entsprechenden Teile des Dünndarmgekröses treten dabei meist blutig-sulzige Ergüsse auf. Bisweilen kommt daneben auch eine ausgesprochene hämorrhagische Darmentzündung, teilweise mit diphtherischen Veränderungen zur Beobachtung (Mießner und Lütje). Der Nachweis der Bazillen gelingt nur in den veränderten Organen, während die nicht veränderten Organe und das Blut frei von Bazillen sind. Die gegenteilige Ansicht von Schmitz, daß es sich beim lokalen Milzbrand des Schweines stets um eine Septikämie handle, weil bei genauer Untersuchung in einem zweiten und dritten nicht veränderten Lymphknoten oder in anderen Körperteilen Bazillen sich nachweisen lassen, ebenso die Befunde von Fröhlich bedürfen weiterer Bestätigung. Auffallend ist, daß die in den nekrotischen Herden enthaltenen Bazillen Degenerationserscheinungen zeigen und nur zum Teil färbbar sind, wobei die Kapseln Schatten gleichen (Mießner und Lütje, Blau und Wallenberg). Daß Formen des lokalen Schweinemilzbrandes, in denen sich nur abgekapselte nekrotische Herde vorfinden, als abgeheilt anzusehen sind, glaubt Schlegel dadurch bewiesen zu haben, daß in solchen Fällen nur noch leere Bazillenkapseln und keine intakten Bazillen mehr nachzuweisen sind. Über die Pathogenese des intestinalen Milzbrandes beim Schwein äußert sich Nieberle dahin, daß die Milzbrandbazillen mit Vorliebe an zwei Stellen eindringen: an den Tonsillen und im Bereiche des Dünndarmes. Die reichliche Versorgung des gesamten Digestionsapparates des Schweines mit zytoblastischem Gewebe (sog. lymphatische Konstitution des Schweines) übt einen ausgesprochen bakteriziden Einfluß auf die Milzbrandbazillen aus. Hier- von hängt es ab, ob die entstandenen Veränderungen auf die Eintrittspforten und deren regionäre Lymphknoten beschränkt bleiben und schließlich durch Sequestration zur Abheilung kommen, oder ob sich an sie auf lymphogenem Wege eine Blutinfektion mit dem Endeffekt von metastatischen Milzbrandkarbunkeln oder Milzbrandseptikämie anschließt.

An der Hand der anatomischen Veränderungen lassen sich die Wege der Infektion beim Schweinemilzbrand sehr genau verfolgen. Der Schweinemilzbrand ist daher zur Klärung des Infektionsverlaufes ein besonders geeignetes Objekt (Glage). Da die Tonsillen des Schweines eine weitgehende Ähnlichkeit mit denen des Menschen zeigen, hat Wood Versuche an Schweinen über die tonsillare Infektion mit Milzbrandbazillen angestellt. Kulturen eines wenig virulenten Milzbrandstammes wurden Schweinen auf die Tonsillen aufgestrichen, worauf die Tiere 2—3 Tage nach der Infektion getötet wurden. Durch histologische und bakteriologische Untersuchung der Organe konnte festgestellt werden, daß die Bazillen nur durch das Epithel der Krypten eindringen, nicht jedoch durch das Oberflächenepithel der Tonsillen oder durch die Rachenschleimhaut. Nachdem die Bazillen die oberflächlichen Epithelschichten der Krypten durchdrungen haben, beginnen sie sich in den tieferen Schichten zu vermehren und in das intrafollikuläre Gewebe einzudringen. Weitere Untersuchungen über die Infektionswege des lokalen Milzbrandes, die auch für die experimentelle Pathogenese der allgemeinen Milzbrandinfektion mit bezug auf die hämatogene und lymphogene Verbreitung von Bedeutung sind, dürften zur Klärung dieser Fragen notwendig sein.

Die Art der Wirkung der Bazillen auf den infizierten Organismus ist noch ungeklärt. Nach dem bakteriologischen Befunde hat die Annahme von der Überschwemmung des Blutes mit Milzbrandbazillen und der sich anschließenden bakteriellen Embolie der Lungen viel für sich (Strueff). Ein spezifisches Milzbrandgift ist bisher nicht nachgewiesen worden. Sobernheim ist jedoch der Ansicht, daß die Milzbrandbazillen ein Gift bilden, das von den bisher studierten Bakteriengiften nach der chemischen Beschaffenheit und Wirkungsweise weit verschieden sein muß. Der Tod bei der Milzbrandinfektion tritt ein durch Zerstörung der roten Blutkörperchen infolge vollständigen Sistierens der Oxydationsvorgänge und zwar dann, wenn die Zahl der Erythrozyten auf $\frac{2}{3}$ der Norm zurückgegangen ist (Burow).

Das Ausbleiben der Blutgerinnung und die lackfarbige, teerartige oder dünnflüssige Beschaffenheit des Blutes (Hämolyse), sowie die übermäßig schnelle und starke Gärung der Magen- und Darmteile der Milzbrandkadaver glaubt Stedefeder auf das Vorhandensein eines Milzbrandfermentes zurückführen zu müssen, dessen Wirkung eine Pepsie (Verdauung) darstellt. In Anlehnung an die Feststellungen von Baerthlein über die Hämopepsie der Milzbrandbazillen auf der Blutagarplatte bezeichnet Stedefeder diesen Vorgang als Anthrakopepsie. Jarmai glaubt dagegen, die in Milzbrandkadavern anzutreffende Hämolyse als postmortale Erscheinung erklären zu können, die dadurch entsteht, daß sich die Bazillen im Tierkörper post mortem ohne Kapselbildung rasch vermehren und so hämolytisch wirken. Einer Erklärung bedarf es noch, daß die beim Todeseintritt in so großer Zahl vorhandenen Bazillen schon kurze Zeit nach dem Tode zugrunde gehen. Während man diese Erscheinung früher als reine Fäulniswirkung ansah, ist Stedefeder auch hierin der Ansicht, daß das schnelle postmortale Zugrundegehen der Milzbrandbazillen auf das Vorhandensein eines besonderen Milzbrandfermentes, das im Tierkörper unter der Einwirkung des Blutserums zustande kommt, zurückzuführen ist.

2. Milzbrand des Menschen. Die Milzbranderkrankung kommt beim Menschen bekanntlich entweder als örtliche Erkrankung der Haut (Milzbrandkarbunkel, Pustula maligna, Oedema carbunculorum) oder in selteneren Fällen als schwere Allgemeinerkrankung (innerer Milzbrand) vor. Beide Formen können auch gleichzeitig nebeneinander auftreten (äußerer Milzbrand mit Darm- oder Lungenmilzbrand). Der Milzbrand tritt beim Menschen, der verhältnismäßig wenig empfänglich ist, in der Regel nur sporadisch auf. Unter Umständen, namentlich dann, wenn eine gemeinsame Entstehungsursache in Betracht kommt, kann eine Häufung der Fälle beim Inhalations- (Hadernkrankheit) und gastro-intestinalen Milzbrand eintreten. In Ländern ohne geordnete Veterinär- und Sanitätspolizei sind Milzbranderkrankungen in größerer Ausbreitung beobachtet worden. Gärtner hat eine Endemie von Hautmilzbrand unter den Eingeborenen von Deutsch-Ostafrika beschrieben, die sich durch eine außerordentlich hohe Mortalität (20–30%) auszeichnete.

Die Erkrankung des Menschen erfolgt in erster Linie durch Infektion der Haut mit milzbrandigem Material, die Infektion der Schleimhäute (Verdauungs- und Respirationstraktus) wird demgegenüber viel seltener beobachtet. Die Infektion kommt entweder durch Bazillen oder durch Sporen zustande. Die Bazilleninfektion kommt besonders für die Berufe, die mit kranken oder verendeten Tieren zu tun haben, in Betracht, die Sporeinfektion dagegen für

solche Kreise, die mit dem Transport oder der Verarbeitung von tierischen Produkten beschäftigt sind. Die Inkubationszeit beträgt 1—5 Tage; nach Neißer bis zu 13 Tagen.

Die Krankheitserscheinungen sind beim Menschen, ähnlich wie dies auch für Tiere zutrifft, wesentlich verschieden, je nachdem es sich um eine äußere oder eine innere Milzbranderkrankung handelt.

Die Häufigkeit der einzelnen Milzbrandformen beim Menschen und das Verhältnis des inneren zum äußeren Milzbrand sind nach den in den medizinisch-statistischen Mitteilungen des Kaiserlichen Gesundheitsamtes in den Jahren 1912—1919 gemachten Angaben (vgl. Koelsch) nachstehend zusammengefaßt (s. Tabelle S. 638).

Nach der Statistik, die die Lederindustrie-Berufsgenossenschaft für die Jahre 1906—1910 aufgestellt hat, entfallen von 255 festgestellten Milzbrand-erkrankungen der Gerbereiarbeiter 188 auf Kopf und Hals und nur 61 auf Arm und Hände. Die gleiche Feststellung hat Rebenitsch bei 88 behandelten äußeren Milzbrandfällen bei Gerbereiarbeitern gemacht, von denen 61 (69,2%) eine Infektion am Kopf oder Hals aufwiesen.

Aus nachstehender Zusammenstellung ergibt sich, erstens, daß der äußere Milzbrand bei weitem häufiger zu beobachten ist als der innere, und zweitens, daß die Sterblichkeit an innerem Milzbrand um ein Vielfaches größer ist als die an äußerem Milzbrand. Während die Gesamtsterblichkeit an Milzbrand (vgl. Zusammenstellung auf S. 599) etwa 20—30% beträgt, ist die Mortalität an innerem Milzbrand fast 100% (nach Eichhorn beim Lungen- und Darmmilzbrand 50—90%), wogegen die Sterblichkeit an äußerem Milzbrand sich nur auf etwa 10—20% beläuft.

Der äußere Milzbrand entsteht im Anschluß an äußere Verletzungen der Haut (Wunden, Abschürfungen, Insektenstiche), meist an der Hand, am Arm oder am Halse. In vielen Fällen läßt sich jedoch der Zusammenhang der Milzbrandinfektion mit einer Hautverletzung überhaupt nicht nachweisen. Das charakteristische Merkmal des Hautmilzbrandes ist die Milzbrandpustel (*Pustula maligna*). Die Milzbrandpusteln haben mit wenigen Ausnahmen ihren Sitz an den unbedeckten Körperstellen, namentlich an solchen, die dem Kratzen ausgesetzt sind (Barlach). Die Entwicklung der Milzbrandpustel geht so vor sich, daß zunächst eine kleine Blase entsteht, die platzt und zu einem harten schwarzen Schorf vertrocknet. Um die Pustel bildet sich dann häufig ein Kranz von kleinen Bläschen, die nicht selten ineinander übergehend einen Ring um die Pustel bilden. In diesem Stadium stellt sich die Pustel als entzündliche Schwellung mit sulziger Infiltration des Haut- und Unterhautzellgewebes dar. Breitet sich die Infektion weiter aus, so entsteht das Milzbrandödem und Milzbranderysipel, woran sich Entzündung der Lymphgefäße und Venen, weiterhin allgemeine Milzbrandsepsis anschließen können. In der Regel bleibt die Erkrankung aber örtlich beschränkt und es tritt unter Rückbildung der Schwellung Heilung ein. Die ausgebildete Milzbrandpustel zeigt meist ein so typisches Bild, daß die Diagnose nicht schwierig ist. Als besondere Form des äußeren Milzbrandes werden die als Milzbrandödem bezeichneten äußeren Milzbrandinfektionen zusammengefaßt, die vorzugsweise an den Augenlidern, an den Lippen und am Halse auftreten. Eine strenge Trennung zwischen innerem und äußerem Milzbrand läßt sich in manchen Fällen überhaupt nicht durchführen

Sitz der Milzbrandinfektion

	1912	1913	1914	1915	1916	1917	1918	1919
Rachen-, Halsdrüsen	1	2	—	—	—	—	—	—
Lungen	3	3	4	—	—	1	—	—
Darm	6	6	5	1	2	—	2	—
Gehirn- u. Rückenmark	1	1	1	—	—	—	—	—
mehr. Organe	1	1	4	2	—	1	—	—
I. Innerer Milzbrand, davon Todesf.	12 12	13 12	14 14	3 3	2 2	2 2	2 2	— —
Kopf	65	63	61	23	8	6	13	6
Hals	24	18	19	3	3	3	3	2
Nacken	5	4	4	2	—	1	1	—
Rumpf	6	6	2	1	1	1	1	1
ob. Gliedmaß. unt. „	159 3	118 2	98 4	34 1	22 1	20 —	8 —	9 —
ohne nähere Angabe	—	—	—	—	—	1	1	—
II. Äußerer Milzbrand, davon Todesf.	262 24=9,2%	211 21=10,1%	188 26=13,5%	64 11=17,1%	35 4=11,4%	32 9=28,1%	27 5=18,5%	18 2=11,1%

(Strümpell). Kommt es im Anschluß an die Hautinfektion zu einer Milzbrandsepsis, so erfolgt der Tod in der Regel zwischen dem 4. und 10. Krankheitstage, seltener erst in der zweiten Krankheitswoche oder noch später.

Der innere Milzbrand kommt zustande durch Aufnahme von Bazillen- oder Sporenmateriale in die Lungen oder in den Magendarmkanal. Durch Einatmung von Sporen, die im tierischen Staub in Woll- und Lumpensortierereien, beim Transport und bei der Lagerung von trockenen Fellen, Häuten und Tierhaaren, in Bürsten- und Pinselfabriken sich finden können, entsteht der Lungenmilzbrand (Hadernkrankheit, Wool sorters disease). Der Lungenmilzbrand verläuft unter dem Bilde einer hoch fieberhaften Bronchopneumonie mit Pleuritis und führt unter schwerer Atemnot und großer allgemeiner Hinfälligkeit meist nach 4—6 Tagen zum Tode. Milzbrandbazillen sind im blutigen Auswurfe unter Umständen nachzuweisen und sichern die Diagnose. Über einen besonderen Fall von Lungenmilzbrand mit ausnahmsweise günstigem Ausgang hat Kronberger berichtet. Es handelte sich um einen Tierarzt, der wegen Lungenspitzenkatarrh und Tuberkuloseverdacht einer Schweizer Heilstätte überwiesen worden war. Im blutigen Sputum wurden keine Tuberkel-, sondern Milzbrandbazillen nachgewiesen und durch Kultur- und Impfversuch bestätigt. Heilung trat nach monatelanger Heilungsdauer und wochenlangem intermittierendem Fieber ein. Milzbrandbazillen wurden monatelang mit dem Sputum ausgeworfen.

Beim gastro-intestinalen Milzbrand handelt es sich ebenfalls in der Regel

um eine Sporeinfektion, die im Anschluß an die Aufnahme von infiziertem Staub oder von Nahrungsmitteln zustande kommt. Der Genuß des Fleisches von milzbrandkranken Tieren ruft gewöhnlich keine Milzbranderkrankung beim Menschen hervor, da die sporenfreien Bazillen durch den Magensaft vernichtet werden. Der Genuß von infizierter Milch hat wohl kaum zur Entstehung von intestinalem Milzbrand beim Menschen Veranlassung gegeben. Milzbrandbazillen können wohl bei Blutergüssen in das Euter und in die Milch gelangen, werden jedoch durch den Magensaft vernichtet. Außerdem tritt bei milzbrandkranken Kühen ein so schnelles Versiegen der Milch ein, daß aus diesem Grunde die Gefahr für den Menschen nicht allzu groß ist. Neuerdings hat Rochs an der Hand eines eingehend anatomisch und histologisch untersuchten Falles von gastro-intestinalem Milzbrand beim Menschen darauf aufmerksam gemacht, daß die Beschaffenheit der Magenschleimhaut und ihr Sekretionszustand für das Zustandekommen einer Milzbrandinfektion ausschlaggebend ist. Störungen der Magensekretion, der auch Sobernheim eine gewisse Bedeutung zuerkennt, scheinen das Wesentliche zu sein. In dieser lokalen und individuellen Disposition ist anscheinend der Grund zu suchen, daß beim Menschen der Anthrax gastrointestinalis nur sporadisch auftritt.

Das Krankheitsbild des intestinalen Milzbrandes, das meist plötzlich mit Schüttelfrost, Erbrechen, Kopfschmerzen und großer Hinfälligkeit einsetzt, ist so wenig ausgeprägt, daß eine Diagnose *intra vitam* in der Regel unmöglich ist, wenn nicht der Beruf und die sonstigen Umstände, z. B. das Bestehen von Hautkarbunkeln, einen Hinweis geben. Das Auftreten von blutigen Stühlen, Erbrechen, Koliken und Meteorismus sind diagnostisch meist nicht zu verwerten. Demgegenüber scheinen neuere Beobachtungen (v. Czyklarz, Simmonds, Reye, Pollak) darauf hinzudeuten, daß dem Auftreten von meningealen Erscheinungen im Symptomenkomplex des inneren Milzbrandes und dem Nachweis der Bazillen im Lumbalpunktat Bedeutung zukommt. Nach Eurich soll der opsonische Index bei einer Milzbrandinfektion besonders niedrig sein. Die Dauer der Krankheit schwankt zwischen 3—8 Tagen; Genesung gehört zu den Seltenheiten. Einen in Heilung ausgehenden Fall von Milzbrandmeningitis hat v. Czyklarz mitgeteilt, bei dem eine durch intrazerebrale Blutung bedingte Lähmung zurückblieb.

Im Berichtszeitraum sind ferner noch folgende kasuistische Beiträge erschienen: Peppmüller, Regensburger, Vogt (Milzbrand und Laktation: kein Übergang der Milzbrandbazillen von der erkrankten Mutter durch die Milch auf den Säugling), P. Richter (Milzbrand als Kriegsseuche), Malm (Geschichte der Entdeckung des Milzbrandbazillus), L. Lewin (innerer Milzbrand als Unfallkrankheit).

Die anatomischen Veränderungen bestehen beim Hautmilzbrand entsprechend dem Sitz der Erkrankung in Karbunkeln mit Infiltration und zentraler Nekrose, Hautödem und septischen Veränderungen sowie, falls sekundär innerer Milzbrand aufgetreten ist, in Milzbrand der Lunge und des Darmes. Beim inneren Milzbrand finden sich je nach der Infektionspforte Darm- oder Lungenveränderungen, manchmal beide nebeneinander, außerdem allgemeine Sepsis. Die Lunge zeigt das Bild der hämorrhagischen Pneumonie mit Pleuritis. Auf das Vorkommen von fibrinösen Pseudomembranen in den Stammbronchien, in denen sich Milzbrandbazillen nachweisen lassen, haben Reye sowie Fraenkel

hingewiesen. Der Darmmilzbrand kennzeichnet sich durch multiple Karbunkel in der Schleimhaut und septische Milz. In dem von Rochs näher studierten Fall fand sich eine Gastritis chronica atrophicans (*Anadenia ventriculi*). Diesen Veränderungen dürfte mit bezug auf die von Rochs geäußerte Ansicht, daß zum Zustandekommen der Darm- und Mageninfektion eine Magenerkrankung vorliegen muß, besonderes Augenmerk zu schenken sein. Die Veränderung an den Hirnhäuten besteht in subpialen Blutungen, ödematöser oder eitriger Meningitis (Reye, Simmonds). Hirn- und Hirnhautveränderungen sind nach Simmonds nicht selten, der unter 6 Milzbrandsektionen in 3 Fällen Hirnhautmilzbrand festgestellt hat. Die Milzbranderkrankung des Gehirns ist histologisch als Arteriitis acuta mit Nekrose und exsudativen Veränderungen zu bezeichnen (Herzog). Besonderer Erwähnung bedürfen noch einige Befunde, die von den typischen Sektionsergebnissen mehr oder weniger abweichen. Rothschild beschreibt 5 solcher Fälle aus einem Kriegslazarett, von denen er erwähnt, daß sie sowohl hinsichtlich ihres klinischen Verlaufes mit der üblichen Darstellung des Krankheitsbildes, als auch hinsichtlich des pathologisch-anatomischen Befundes mit dem in den Lehrbüchern geschilderten nicht übereinstimmen. In 4 Fällen fand sich bei der Sektion außer blutigseröser Flüssigkeit in der Bauchhöhle nur eine Kolitis mit starker Aufquellung der Serosa; Dünndarm und Magen waren vollkommen intakt. Nur im 5. Falle wurden im Dünndarm, besonders aber im Magen, zehn haselnußgroße Geschwüre mit zentralem nekrotischem Zerfall (Karbunkel), daneben ödematöse Aufquellung der Serosa gefunden, die besonders am Mesenterium und am Dünndarm zu erkennen war. Milzbrandbazillen wurden im Leichenmaterial in allen Fällen nachgewiesen; am Lebenden in einem Falle aus dem Blut (Einecker). Einen ähnlichen Fall, der mit Schweinemilzbrand besondere Ähnlichkeit hat, ist von Mathias und Blohmke mitgeteilt worden. Es fanden sich dunkelrote bis blutig-sulzige Schwellungen der Halslymphknoten, der Uvula bis zum Kehledeckel, im Mesenterium und in den Mesenterialdrüsen, Milztumor sowie fleckige hochrote Injektionen auf der Magen-Darmschleimhaut.

3. Pseudomilzbrand. Die Aufmerksamkeit auf die Möglichkeit einer pathogenen Bedeutung der Pseudomilzbrandbazillen wurde durch einen von Wilamowski beschriebenen Fall einer tödlich verlaufenen Erkrankung des Menschen hingelenkt. Dieser Fall betraf eine Frau, die an einer akuten Lungenentzündung mit Pleuritis erkrankt war. Daneben waren ziemlich heftige Allgemeinerscheinungen festzustellen: Ödeme an den Beinen, Vergrößerung der Lymphknoten am Halse und in der Achselhöhle, heftiger Durchfall; Leber- und Milzvergrößerung; Temperatur nicht über 38° C, sondern meist subfebril. Die Krankheitsdauer ließ sich auf etwa 22 Tage schätzen. Eine ätiologische Diagnose wurde bei Lebzeiten nicht gestellt. Die Sektion ergab: Lungenödem mit Infarktbildung, hämorrhagische Pleuritis, Milztumor, Leberschwellung. Durch bakteriologische Untersuchung wurden aus der Milz, aus der Leber, aus dem Knochenmark sowie aus dem Pleuraexsudate vollkommen gleichartige Bazillen in Reinkultur gezüchtet, die auf Grund weiterer Prüfung als milzbrandähnlich, dem *Bac. anthracoides* oder dem *Bac. pseudoanthracis* sehr nahestehend, erkannt wurden. Die gefundenen Bazillen waren für Mäuse bei intraperitonealer Impfung pathogen, für Meerschweinchen aber nur wenig virulent. Im vorliegenden Falle war die Infektion wahrscheinlich durch Einatmung von sporenhaltigem

Staub erfolgt, worauf der Beruf des Mannes der Erkrankten, der als Schuster mit Häuten zu tun hatte, hinwies. Da sich das klinische Bild des Pseudoanthrax von dem des echten inneren Milzbrandes kaum unterscheidet, hält es Wilamowski für möglich, daß ähnliche Fälle ohne eingehende bakteriologische Untersuchung als echter Milzbrand angesprochen werden können. Der von Wilamowski mitgeteilte Fall, bei dem durch genaue bakteriologische Untersuchung das Vorhandensein von Pseudomilzbrandbazillen beim Menschen zum ersten Male einwandfrei sichergestellt wurde, zwingt zu der Annahme, daß die Pseudomilzbrandbazillen unter Umständen für den Menschen pathogen sein können.

Über einen weiteren Fall einer Pseudomilzbrandinfektion beim Menschen hat Neufeld berichtet. Die Krankheit wurde klinisch als Milzbrand diagnostiziert. Aus dem durch Venenpunktion gewonnenen Blut des Erkrankten wurden als einzige Bakterienart milzbrandähnliche Bazillen gezüchtet, die dem echten Milzbrandbazillus sehr ähnlich, aber nahezu avirulent für Mäuse und außerdem schwach beweglich waren. Der Erkrankte ist, ohne daß die Sektion gemacht wurde, gestorben.

Auf das Vorkommen von Pseudoanthraxbazillen als Ursache einer Infektion der Gehirn- und Rückenmarkshäute haben Senge und vorher Lange hingewiesen. Im Lumbalpunktat einer Frau, der wegen Vornahme einer gynäkologischen Operation eine Einspritzung zum Zwecke der Lumbalanästhesie gemacht worden und die daran anschließend an akuter Meningitis erkrankt war, wurden milzbrandähnliche Bazillen nachgewiesen, die bei der späteren Sektion auch aus Gehirn- und Rückenmark gezüchtet wurden. Der gefundene Pseudomilzbrandbazillus erwies sich für Mäuse und Meerschweinchen schwach pathogen, nicht aber für weiße Ratten. Bemerkenswert war die sehr beträchtliche Resistenz der Sporen gegenüber Erhitzung und gegenüber Desinfektionsmitteln. Ein weiterer Fall von Meningitis durch einen milzbrandähnlichen Bazillus ist von Schürmann mitgeteilt worden. Aus dem Lumbalpunktat eines unter den Erscheinungen einer Meningitis erkrankten Kindes wurden Pseudomilzbrandbazillen gezüchtet, die für weiße Mäuse, nicht aber für Meerschweinchen virulent waren. Wie die Infektion zustande gekommen ist, war mit Sicherheit nicht festzustellen. Vielleicht hatte sich das betreffende Kind die Erkrankung beim Spielen mit Fellspielsachen (Pferdchen mit Mähne und Schwanz aus Roßhaar; mit Fell bezogener Ziegenbock) zugezogen.

Über Pseudomilzbrandinfektionen bei Tieren liegen klinische Beobachtungen nicht vor. Der von Poppe mitgeteilte, von Pokschischewsky dann näher beschriebene Fall beim Schwein dürfte vielleicht ein solcher gewesen sein. Dieser war insofern bedeutsam, als der die Schlachtung ausführende Schlächter unter dem Bilde des klinischen Milzbrandes erkrankt und an der Infektion gestorben ist. Der Zusammenhang der Erkrankung des Schweines mit der des Schlächters ist leider insofern nicht eindeutig geklärt, als nähere Angaben über eine eingehende bakteriologische Untersuchung der bei dem Schlächter im Pusteleiter und im Blut gefundenen Bazillen nicht vorliegen. Die Vermutung besteht aber, daß es sich vielleicht um einen Fall von Pseudomilzbrand gehandelt hat.

Die Fälle, in denen Pseudomilzbrandinfektionen beim Menschen nachgewiesen worden sind, haben bewiesen, daß die Pseudomilzbrandbazillen unter Umständen als Erreger von milzbrandähnlichen Erkrankungen Bedeutung erlangen können. Alle derartigen Befunde bedürfen eingehender Bearbeitung. Es ist daher

Wilamowski beizupflichten, der eine weitere Klärung der Frage verlangt, ob der Pseudoanthrax eine Zoonose darstellt, und ob das klinische Verhalten von Pseudomilzbrand zum Milzbrand etwa demjenigen des Paratyphus zum Typhus gleichzustellen ist.

4. Behandlung. Die therapeutische Beeinflussung der Milzbrandinfektion kann erfolgen durch chirurgische Eingriffe, durch Behandlung mit Arzneimitteln und durch spezifische Immunisierung. Der Wert und die Anwendung der spezifischen Impfung wird unter Immunität und Impfung besprochen.

Die chirurgische Behandlung der Hautkarbunkel der Tiere kommt kaum in Frage. Sie besteht in ausgedehnten Inzisionen mit darauffolgender Anwendung von Desinfektionsmitteln oder der Kauterisation, wobei zu beachten ist, daß Heilversuche sowie blutige Operationen an milzbrandkranken oder milzbrandverdächtigen Tieren nach den Bestimmungen des Reichsviehseuchengesetzes nur von Tierärzten vorgenommen werden dürfen. Die innerliche Behandlung ist von bedingtem Wert. Kreolin in Form der $\frac{1}{4}$ –1%igen Kreolinmilch oder 3%iger Kreolinsirup, 0,5%ige Karbolsäurelösung und andere Desinfektionsmittel sind zur Innendesinfektion empfohlen worden. Über die Wirkung des Kreolins liegen von Greif Versuche an Kaninchen vor mit dem Ergebnis, daß bei intraperitonealer und stomachaler Anwendungsweise ein günstiger Einfluß auf die experimentelle Milzbrandinfektion des Kaninchens nachzuweisen war. Wiederholte Injektionen von Karbolsäurelösung sollen bei Pferden auf den Verlauf der Milzbrandinfektion günstig einwirken (Conder). Die Erfolge mit Salvarsaninjektionen bei der experimentellen Milzbrandinfektion von kleinen Versuchstieren (Laubenheimer, Bierbaum) dürften weitere Versuche auch bei spontanen Milzbrandfällen rechtfertigen. In einem von Zwick beobachteten Fall in der Wiener Klinik vermochte jedoch Salvarsan den Tod eines erkrankten Pferdes nicht zu verhüten.

Hinsichtlich der Behandlung des äußeren Milzbrandes des Menschen ist Klarheit darüber geschaffen, daß der äußere Milzbrand des Menschen so gut wie immer heilbar ist, sofern er rechtzeitig erkannt und rechtzeitig ärztlich behandelt wird (Rebentisch). Zwei Behandlungsmethoden sind früher und auch jetzt noch streng auseinander gehalten worden. Auf der einen Seite wird der Standpunkt vertreten, daß chirurgische Eingriffe möglichst zu vermeiden sind und eine rein symptomatisch abwartende Therapie empfohlen, um der nach Spaltung der Karbunkel nicht leicht zu vermeidenden Überschwemmung des Körpers mit Milzbrandbazillen vorzubeugen. Anhänger der konservativen Methode ist vor allem Veit, der unter 49 seit 1894 in der Halleschen Klinik auf Anraten von K. Müller und v. Bramann auf diese Weise behandelten Kranken nur 2 Todesfälle sah; die Milzbrandkarbunkel werden unter Ruhigstellung der betreffenden Abschnitte mit grauer Salbe verbunden, daneben wird Digitalis, Kampfer und reichlich Alkohol gegeben. Becker berichtet über 60 exspektativ behandelte Fälle mit 15 Todesfällen und sieht in der bakteriologischen Blutuntersuchung das wichtigste Kriterium für die Beurteilung der Prognose. Unter 35 von Anfang an konservativ behandelten Fällen ohne Bakterien im Blut betrug die Sterblichkeit 2,7%, von 13 Fällen mit Bakterien im Blut verliefen dagegen 11 tödlich. Auch Scholl, der unter 51 Fällen von zumeist schwerem Anthrax des Gesichts und Nackens bei 9 chirurgisch behandelten 4, bei 42 exspektativ behandelten Fällen aber nur 3 Todesfälle hatte, gibt der konser-

vativen Behandlungsweise den Vorzug, für die auch Rebentisch besonders eintritt. Auf der anderen Seite steht vor allem Heinemann, der auf Grund einer von ihm zusammengestellten Statistik von 2255 Fällen die örtliche Operation mit nachfolgender Anwendung von Ätzkali für die beste und zweckmäßigste erklärt, vorausgesetzt, daß durch die Operation eine radikale Zerstörung des Karbunkels möglich ist. Die Lokaloperation ist aber mit der Serum-, Salvarsan- oder Kollargol-Therapie zu kombinieren, falls eine allgemeine Infektion droht oder vorhanden ist. Barlach hält eine strenge Scheidung der Behandlungsweise für nicht richtig, befürwortet jedoch bei schweren Fällen ein sofortiges operatives Vorgehen. Dies hat zu geschehen durch Spaltung des schwarzen Schorfes, Umkreisen der Milzbrandpustel mit einer mittels des Thermokauters hergestellten Furche und ferner durch subkutane Jodeinspritzungen rund um die Pustel herum, wodurch der Herd der Infektion beschränkt werden soll. Die durch Ödeme verursachten Anschwellungen sind durch tiefe Einschnitte zu spalten. Für die lokale Ätzbehandlung tritt Gräf ein, der bei 75 mit dem Kalistift geätzten frischen Milzbrandfällen bei 61 vollen Erfolg, bei 10 keinen örtlichen Erfolg, doch Ausgang in Genesung nach schwerer Allgemeinerkrankung, bei 4 keinen Erfolg und tödlichen Ausgang hatte. Ulrichs empfiehlt Kauterisation der Karbunkel in der Weise, daß an der Grenze des Karbunkels im gesunden Gewebe tiefe Brennstiche angelegt werden, die den Karbunkel in weitem Abstände umkreisen; nach Rückgang der Entzündungserscheinungen werden Salbenverbände angewendet. Neben der lokalen Behandlung ist von der Serumtherapie Gebrauch zu machen. Hinsichtlich der Prognose ist aus den von Rebentisch gesammelten Angaben zu entnehmen, daß bei Beginn der ärztlichen Behandlung eintreten:

	am 1. Krankheitstag	0	Komplikationen	0	Todesfälle,
hingegen	„ 2.	„	55%	„	0
	„ 3.	„	72%	„	8%
	„ 4.	„	87%	„	25%

Mithin ergibt sich, daß schwere Krankheitserscheinungen um so seltener und die Heilerfolge um so besser sind, je früher die Kranken in ärztliche Behandlung kommen. Da die Erkrankten sofort in geeignete Behandlung zu nehmen sind, so ist Aufnahme in ein Krankenhaus unbedingt erforderlich.

Neuerdings ist der Chemotherapie der Milzbrandinfektion besondere Beachtung zugewendet worden. Nach Ehrlich und Gonder scheinen die Arsenverbindungen, vornehmlich das Salvarsan, die geeigneten Gruppierungen, die verankert werden, zu besitzen. Bierbaum hat diese Frage in Tierexperimenten zu klären versucht. Die Versuche wurden vorwiegend an Meerschweinchen angestellt, die 0,1 g Salvarsan auf ein Kilogramm Körpergewicht subkutan erhalten hatten und dann entweder gleichzeitig oder einige Stunden früher mit Milzbrandbazillen infiziert wurden. Bei gleichzeitiger Ausführung trat Erfolg, bei vorhergegangener Infektion aber nur eine Verzögerung des Todeseintritts ein. Hochvirulente, frisch aus dem Rinde gezüchtete Stämme verhielten sich dem Salvarsan gegenüber resistenter als Kultur- oder aus Meerschweinchen gezüchtete Stämme. Wurde innerhalb von 2—4 Stunden nach der Infektion außer Salvarsan auch Milzbrandserum eingespritzt, so waren bessere Heilerfolge festzustellen. Bierbaum glaubt daher, dieses kombinierte Verfahren

für die Behandlung der menschlichen Milzbrandsepsis empfehlen zu können. Weitere tierexperimentelle Versuche von Schuster (an Kaninchen), Bettmann und Laubenheimer (an Meerschweinchen), Roos, Isabolinsky, Meyrhofer u. a. haben das gleiche Ergebnis gehabt. Neufeld und Schiemann haben in Versuchen an Mäusen bestätigt, daß hohe, nicht weit unter der tödlichen gelegene Salvarsandososen die Milzbrandinfektion im günstigen Sinne beeinflussen, jedoch nicht in dem Maße, daß eine sichere Heilung erzielt wird. Auch in Reagenzglasversuchen wurde die entwicklungshemmende und bakterizide Wirkung des Salvarsans gegenüber Milzbrandbazillen bis zur Verdünnung 1 : 1¹/₂ Millionen festgestellt, so daß nach Neufeld und Schiemann die Salvarsanwirkung auf seiner direkten bakterientötenden bzw. entwicklungshemmenden Kraft beruht. Demgegenüber nehmen Friedberger und Masuda sowie Boehncke an, daß die Wirkung des Salvarsans nicht in seiner spezifischen, sondern vielmehr in seiner allgemeinen antikörpererhöhenden Wirkung zu suchen ist. Nach Meyrhofer kreist das Neosalvarsan noch 24 Stunden nach der subkutanen Injektion in solchen Mengen im Blut, daß der tödliche Ausgang der Milzbrandinfektion beim Meerschweinchen vermieden wird, während 72 Stunden nach der Injektion ein Schutz nicht mehr vorhanden ist. Die Wirkung des Salvarsans ist als spezifische Desinfektionswirkung im lebenden Organismus, als *Therapia sterilisans* im Sinne Ehrlichs, aufzufassen. Nach den Versuchen von Meyrhofer soll das im Blutserum gelöste Altsalvarsan in stärkeren Verdünnungen abtötend auf Milzbrandbazillen wirken als Neosalvarsan.

Während wie erwähnt bei natürlich erkrankten Haustieren eindeutige Ergebnisse über die Salvarsanbehandlung nicht vorliegen, lauten die Erfolge beim milzbrandkranken Menschen im allgemeinen nicht ungünstig. Namentlich Fälle mit schwerer Störung des Allgemeinbefindens sollen sich günstig beeinflussen lassen (Buberl, Gsell, Mokrzecki). Nach intravenöser Injektion von 0,6 g Salvarsan oder Neosalvarsan tritt nach kurzem Fieberanstieg Rückgang der Allgemeinerscheinungen und der lokalen Karbunkel ein, wobei die Bazillen aus dem Pustelinhalte verschwinden (Gsell).

Von sonstigen chemotherapeutisch wirkenden Arzneimitteln sind kolloidale Metallsalzlösungen zur Anwendung empfohlen worden. Kolloidale Silber- und Quecksilberlösungen sind nach neueren Untersuchungen von Torraca imstande, den Verlauf der experimentellen Milzbrandinfektion bei Meerschweinchen zu verzögern. Hohe Dosen von kolloidalem Silber bringen die Bazillen im Organismus zum Verschwinden, kleinere Dosen schwächen die Infektion ab. Die Wirkung des kolloidalen Quecksilbers ist im Vergleich mit der des Silbers konstanter und stärker; die zur Sterilisierung nötigen Dosen sind aber zu giftig für den Organismus. Die Chininalkaloide der Hydrochinreihe (Morgenroth) sind ebenfalls von spezifischem Einfluß auf Milzbrandbazillen (Bieling). Vor allem dürfte die Behandlung des Milzbrandkarbunkels durch lokale Anwendung des Eukupinotoxins in Frage kommen.

Über einige andere für die Behandlung der Milzbrandinfektion experimentell geprüfte Mittel ist zu sagen, daß dem Eosin (Zeiß), sowie dem Kaliumgoldzyanid (Rittelmann) keine Wirkung zukommt. Die vom Kaliumgoldzyanid benötigten wirksamen Mengen würden so groß sein müssen, daß eine Schädigung der Körperzellen eintritt. Hinsichtlich der aus Pyozyaneuskulturen gewonnenen Enzyme, die als antagonistische Bakterien die Entwicklung der Milzbrand-

bazillen hemmen und zur Auflösung bringen, liegen Angaben von Fortineau sowie von Fortineau und Charles vor. Ein Pyozyanein, eine verbesserte Pyozyanase (Emmerich), genanntes Enzym von unbekannter Herstellungsweise soll geeignet sein, die Heilung von Schafen bis zu 24 Stunden nach der Infektion mit virulentem Material zu bewirken; von 5 erkrankten Rindern genasen 4 (Fortineau). Von 50 Fällen von menschlichem Milzbrand, darunter viele schwere, die mit subkutanen Injektionen von abgetöteten Pyozyaneuskulturen behandelt wurden, hatten nur 10% einen tödlichen Ausgang (Fortineau und Charles).

5. Immunität und Impfung.

Der seitherige Stand der Frage der Milzbrandimmunität ist wie folgt zusammenzufassen (Sobernheim). Die hohe Empfänglichkeit der Säugetiere auf der einen Seite, das refraktäre Verhalten der Kaltblüter und zum Teil des Geflügels auf der anderen Seite hatten es wahrscheinlich gemacht, gewisse biologische Verhältnisse für die Erklärung der Milzbrandimmunität anzunehmen. Da zwischen der Resistenz und der Empfänglichkeit gewisser Tierarten und der anthraziden Wirkung des Blutserums im Reagenzglas aber keine Gesetzmäßigkeit besteht, wurde bald klar, daß eine Erklärung der Immunitätsverhältnisse auf diesem Wege nicht möglich ist.

Das Problem der Milzbrandimmunität wurde besonders auch davon abhängig erklärt, daß die Reaktion der Körpersäfte und Zellen eine ganz verschiedene ist, je nachdem tierische (kapseltragende) oder kapsellose Kulturbazillen zur Wirkung kommen. Die Kapselbildung ist der springende Punkt in der Frage der Milzbrandimmunität gewesen. Während Kulturbazillen von den Leukozyten fast aller Tierarten rasch phagozytiert werden, wobei ein Einfluß bei Serumzusatz nicht festzustellen ist, tritt eine Phagozytose *in vitro* niemals ein, wenn kapseltragende Bazillen verwendet werden. Die Phagozytose ist mithin zur Beurteilung des Immunitätsmechanismus allein nicht als genügend anzusehen. Daß daneben die Körpersäfte als anthrazide Stoffe wirken, wird von einer großen Anzahl von Forschern angenommen. Im besonderen haben Untersuchungen von Nickl neuerdings den Beweis erbracht, daß die Alexine gegen Milzbrandbazillen unwirksam sind (nach Süpfle). Im Serum von Pferden, Kaninchen und Ratten sterben Milzbrandbazillen zwar ab; diese abtötende Wirkung beruht aber nicht auf den Alexinen, sondern auf der Wirkung der von Gruber und Futaki entdeckten Plakine. Diese Abwehrstoffe befinden sich bei gesunden Tieren weder im strömenden Blut noch im Blutplasma, sondern bekanntlich nur in dem vom Blutkuchen abgeschiedenen Serum. Nach Versuchen von Gruber und Futaki ist es aber nicht zweifelhaft, daß in einem gewissen Stadium der Milzbrandinfektion bei gesunden Pferden, Kaninchen und Ratten das Plakin in die Blutbahn übergeht. Neuere Untersuchungen haben weiter zweifelsfrei ergeben, daß besonderen von den Leukozyten abgesonderten Stoffen, den sog. bakteriziden Leukozytenstoffen (Leukinen), eine bestimmte Rolle zukommt (Petersson). Im Reagenzglasversuch ist die Wirkung dieser Stoffe auch gegenüber kapseltragenden Bazillen einwandfrei festgestellt. Im Tierversuch liegen die Verhältnisse jedoch so, daß die Phagozyten und die von ihnen abgegebenen Stoffe die Bazillen zunächst zum Verschwinden bringen,

ihre Wirkung jedoch nicht genügt, das Tier vor dem Tode zu schützen. Bail und seine Mitarbeiter erklären diesen Vorgang damit, daß der Austritt der anthraziden Stoffe aus den lebenden Leukozyten durch das Aggressin gehemmt wird. Neue Arbeiten über den Immunitätsmechanismus bei Milzbrand, besonders die Versuche von Bail und Weil, haben folgende Ergebnisse gehabt. Während Blutserum gesunder Tiere mit normalen Leukozyten zusammen stark milzbrandtötend wirkt, hat das Serum milzbrandinfizierter Tiere keine milzbrandtötende Fähigkeit. Ähnlich verhält es sich mit dem Peritonealexsudat infizierter Tiere, das, von Bazillen befreit, sogar in relativ kleinen Mengen die Wirkung bakterizider Zellserumgemische abzuschwächen oder ganz aufzuheben vermag. Die Körperflüssigkeiten infizierter Tiere wirken somit nicht mehr milzbrandhemmend, sondern im Gegenteil lähmend auf den normalen Verteidigungsmechanismus des Meerschweinchens. Hieraus folgern Bail und seine Mitarbeiter, daß der Aggressivität, d. h. den Mitteln, die die Schutzkräfte des infizierten Körpers lahmzulegen vermögen, eine ausschlaggebende Bedeutung bei der Milzbrandimmunität zukommt. Die Bedeutung der Kapsel hat manchen Widerspruch erfahren. Matsui folgert aus seinen Versuchen, daß die Kapselbildung dem Milzbrandbazillus keinen Schutz gegen bakterizide Körperwirkungen der verschiedensten Art verleiht; Kodama hält die Kapsel wohl für einen Schutzapparat gegen die Phagozytose, nicht aber gegen die bakterizide Wirkung der Körpersäfte. Kraus und Beltrami halten dagegen weder die Rolle der Kapsel noch die Aggressivwirkung für genügend geklärt, um die Milzbrandimmunität zu erklären. Aus ihren Versuchen über das Schicksal virulenter oder abgeschwächter Milzbrandbazillen im gesunden und normalen Organismus glauben sie vielmehr schließen zu können, daß die aktive wie passive Immunität zum großen Teil auf dem Mechanismus der Abschwächung der Virulenz des Milzbrandbazillus beruhen. Auch die Frage der natürlichen Resistenz hat eine eindeutige Erklärung noch nicht gefunden. Kodama führt die Abtötung der Bazillen im Körper refraktärer Tiere auf eine komplementäre Wirkung der jeweiligen Körpersäfte zurück. Hall glaubt, daß im Serum der refraktären weißen Ratte Spuren von Immunkörpern enthalten sind, die den Tieren eine spezifische Grundimmunität verleihen. Kraus und Beltrami halten die von ihnen festgestellte Abschwächung der Virulenz auch für die natürliche Resistenz für ausschlaggebend. Nachdem die neueren Arbeiten auch eine einwandfreie Klärung der Frage der Milzbrandimmunität nicht gebracht haben, ist daran festzuhalten, daß sowohl der Phagozytose wie den bakteriziden Leukozytenstoffen wie der Aggressivwirkung eine Rolle beim Zustandekommen der Milzbrandimmunität zukommt. Welche von diesen Immunitätswirkungen die ausschlaggebende Bedeutung hat, ist auf Grund der vorliegenden Mitteilungen nicht zu entscheiden. Die Frage, wie die Milzbrandimmunität zustande kommt, ist mithin noch nicht geklärt (Wernicke). Ob die Abschwächung der Virulenz der Milzbrandbazillen im gesunden oder infizierten Organismus im Sinne von Kraus und Beltrami zur teilweisen Erklärung der Milzbrandimmunität mit heranzuziehen ist, dürfte weiterer Forschung vorbehalten sein.

Von Einzelheiten, die die Wirkung der Milzbrandbazillen auf den Organismus und die Wirkung der Körpersäfte auf Milzbrandbazillen zum Gegenstand haben, ist beiläufig anzuführen, daß Kraus und Beltrami bei ihren Untersuchungen ferner festgestellt haben, daß virulente oder abgeschwächte Milzbrand-

bazillen sowohl im gesunden wie im immunisierten überlebenden Organismus entweder zugrunde gehen oder im abgeschwächten Zustande erhalten bleiben. Diese Abschwächung kann soweit gehen, daß die gezüchteten Stämme weder für Kaninchen und Meerschweinchen noch für Mäuse virulent sind. Hinsichtlich der Wirkung von Kaninchen- und Pferdeserum auf Milzbrandbazillen hat Petersson mitgeteilt, daß die Lysis von *Bac. anthracis fast* unmittelbar nach der Einsaat beginnt und äußerst rasch verläuft, während im Leukozytenextrakt die Bakterien sehr langsam zugrunde gehen und während der Latenzzeit der Extraktwirkung sich sogar vermehren können. Spezifische Abbaufemente gegen Milzbrandbazillen haben Hutyra und Manninger im Serum von Tieren nachgewiesen, die mit abgetöteten kapsellosen Bazillen oder nur mit Kapselsubstanz vorbehandelt worden waren (geprüft wurden die gestrichelte Varietät, die schleimige Varietät des Milzbrandbazillus, Kapselsubstanz allein und der *Bac. anthracoides*). Die Erscheinung, daß Milzbrandbazillen abbauende Sera, wenigstens zum Teil, milzbrandähnliche Bazillen ebenfalls schwach abbauen, ist als ein weiterer Beweis für die phylogenetische Verwandtschaft dieser beiden Bazillenarten zu betrachten.

Über die Abspaltung spezifischer anaphylaktisch wirkender Gifte aus Milzbrandbazillen, die zuerst Schütze und Aronson gelungen ist (Marxer), liegen verschiedentlich Angaben vor. Nach Bierbaum und Boehncke läßt sich sowohl aus frischen vollvirulenten als auch aus gekochten Milzbrandkulturen, jedoch nicht aus Bazillenextrakten, ein wirksames Anaphylatoxin abspalten, das von Marxer zu den Endotoxinen gerechnet wird. Auch aktive Anaphylaxie ist mit Milzbrandbazillen zu erzeugen (Dold und Aoki, Schels). Busson hat darauf hingewiesen, daß die bei höherer Temperatur gezüchteten atypischen Bazillen, die schleimige Kapseln bilden, zur Auslösung von anaphylaktischen Erscheinungen bei Reinjektion sich besonders eignen. Aber auch die intravenöse Injektion bei nicht sensibilisierten, also bei normalen Tieren, kann unter Umständen anaphylaxieähnliche Vergiftungserscheinungen hervorrufen, die sich von den bei sensibilisierten Tieren nur dadurch unterscheiden, daß der tödliche Verlauf bei vorbehandelten Tieren beschleunigt eintritt. Die Bakterienanaphylaxie wäre demnach als Steigerung der schon im normalen Körper ablaufenden Vorgänge anzusehen (P. Th. Müller).

Trotz jahrelanger Forschung ist die Frage des Mechanismus der Milzbrandinfektion und der Milzbrandimmunität auch jetzt noch als nicht gelöst anzusehen.

Die gegen Milzbrand der Haustiere zur Anwendung empfohlenen Impfvorfahren sind:

1. die Schutzimpfung mit abgeschwächten Kulturen nach Pasteur,
2. die Schutzimpfung mit abgeschwächten sporenhaltigen Impfstoffen,
3. die Impfung mit Immunserum,
4. die Schutzimpfung mit Immunserum und Kultur.

1. Bei der Schutzimpfung mit abgeschwächten Kulturen (Pasteurisches Verfahren) kommen zwei bei supraoptimalen Temperaturen abgeschwächte Impfstoffe zur Anwendung. Die erste Vakzine (I), *premier vaccin*, ist eine etwa 24 Tage bei 42,5° C gezüchtete Bouillonkultur, die so abgeschwächt ist, daß sie nur noch weiße Mäuse, nicht aber Meerschweinchen tötet. Die zweite Vakzine (II), *deuxième vaccin*, ist eine bei gleicher Temperatur etwa 12 Tage gehaltene

Bouillonkultur, die Mäuse und Meerschweinchen, nicht aber Kaninchen tötet. Diese Impfstoffe sollen sporenfrei sein. Beachtenswert ist, daß sich nicht alle Milzbrandstämme zur Herstellung des Pasteurschen Impfstoffes eignen (Marxer). Die einmal abgeschwächten Milzbrandstämme bewahren den ihnen künstlich verliehenen veränderten Virulenzgrad unter den verschiedensten Bedingungen als konstante Eigenschaft. Der Abschwächungszustand ist mithin als eine erworbene und durch Vererbung dann unverändert und namentlich durch Tierimpfung unveränderlich erhaltene Eigenschaft anzusehen (Bail und Flaumenhaft). Nachprüfungen der Virulenz der Stammkulturen sind von Zeit zu Zeit erforderlich. Die abgeschwächten Vakzinen werden bei gleichmäßiger Zimmertemperatur gehalten und auf Nährböden von gleicher Beschaffenheit gezüchtet. Die nötigen Vakzinen werden von Fall zu Fall aus den Stammkulturen hergestellt (Marxer). Die Dosis beträgt für Rinder (auch für Kälber) 0,25 ccm, für Schafe 0,12 ccm subkutan von Vakzine I; nach 12 Tagen folgt dann die zweite Impfung mit denselben Dosen von Vakzine II. Die Dauer des Impfschutzes beträgt etwa 1 Jahr, nach dieser Zeit ist die Impfung zu wiederholen. Säugende und hochtragende Tiere sind nicht zu impfen. Zweckmäßigerweise werden die Milzbrandimpfungen im Frühjahr vorgenommen, da der Milzbrand am häufigsten im Sommer auftritt. Erkrankungen und Todesfälle im Anschluß an die Impfung können vorkommen. Impfmilzbrand tritt meist erst nach der zweiten Impfung auf, wobei sich ein Milzbrandkarbunkel an der Impfstelle mit anschließender Milzbrandseptikämie entwickelt; seltener kommt es nach einer mehrwöchigen Inkubationszeit zu einer chronischen, unter kachektischen Erscheinungen zum Tode führenden Milzbrandkrankung. Bei stark reagierenden Tieren ist daher, um Impfverlusten vorzubeugen, die Serumbehandlung einzuleiten. An Stelle zweimaliger Impfung ist von Dawson und Mohler die Immunisierung von Rindern und Schafen durch eine einmalige Impfung mit Bouillonkulturen, die etwa 16 Tage bei 42—43° C gezüchtet worden sind, vorgeschlagen worden. Kraus und Beltrami stimmen diesem Vorschlage nicht zu und ziehen auf Grund ihrer umfangreichen Erfahrungen die Doppelimpfung nach Pasteur mit Vakzine I und II der einfachen Impfung vor. Da der Impfstoff innerhalb eines Jahres eine Abschwächung erfahren kann, ist die Verwendung möglichst frisch hergestellter Impfstoffe anzuraten. Kraus und Beltrami fordern daher die staatliche Kontrolle der im Handel befindlichen Milzbrandimpfstoffe und schlagen vor, eine internationale Kommission zur Frage der Wertbestimmung der Milzbrandimpfstoffe einzusetzen. Wie durch Rickmann und Joseph festgestellt worden ist, zeigen sowohl die gewöhnlichen als auch die sog. Original-Pasteurimpfstoffe eine erhebliche Ungleichheit (Schwankungen im Keimgehalt, entsprechend dem Alter; neben sporenfreien auch sporenhaltige Kulturen), wodurch Fehlresultate bei Impfungen bedingt sein können.

Die Pasteursche Schutzimpfung hat nach den Erfolgen in der Praxis im allgemeinen günstige Ergebnisse aufzuweisen. Die Erfolge sind beim Rind am günstigsten, dann folgt das Pferd und schließlich das Schaf. Nach einer von Klimmer gegebenen Zusammenstellung verendeten in den Jahren 1901—1908 infolge ungenügenden Impfschutzes 0,03% der geimpften Rinder, 0,05% der Pferde und 0,06% der Schafe. Die Pasteursche Methode hat für Rinder ihren Wert bewiesen. Mit Hilfe dieses Verfahrens gelingt es, in milzbrandverseuchten Gegenden die Verluste an Milzbrand erheblich herabzumindern (Impfverluste

nach Sobernheim etwa 1⁰/₀). Für Schafe hat die Pasteursche Methode aber häufig Nachteile, insofern als nur eine sehr geringe Immunität und häufig im Anschluß an die Impfung eine erhebliche Mortalität (bis zu 10⁰/₀) eintritt.

Da die Verwendung von lebenden, wenn auch abgeschwächten Milzbrand-erregern die Gefahr einer Weiterverbreitung des Milzbrandes nicht ausschließt, so sind hinsichtlich derartiger Impfungen besondere Vorsichtsmaßregeln angeordnet. Nach § 104 der Ausführungsbestimmungen zum Reichsviehseuchengesetz ist sowohl die Impfung auf Anordnung der Landesregierungen durch den beamteten Tierarzt als auch die anzeigespflichtige Schutzimpfung, welche nicht auf polizeiliche Anordnung durch Tierärzte im allgemeinen vorgenommen werden kann, statthaft. Aus dem gleichen Grunde wird auch durch § 99 bestimmt, daß Heilversuche an milzbrandkranken oder der Seuche verdächtigen Tieren nur von Tierärzten vorgenommen werden dürfen. Impfungen durch Laien sind völlig ausgeschlossen.

Außer dem Pasteurschen Verfahren sind noch verschiedene Verfahren, die die aktive Immunisierung zum Zwecke haben, angegeben worden. Die Verwendung von abgetöteten Kulturen und Kulturfiltraten hat gezeigt, daß hiermit keine immunisierende Wirkung zu erreichen ist (Marxer, Wernicke). Durch Einwirkung von chemischen Stoffen abgeschwächte Milzbrandkulturen hat Bujwid empfohlen. Ein vollvirulenter Milzbrandstamm wird während einiger Monate in 0,001 Kaliumbichromatbouillon gezüchtet, wodurch zwei Abarten, ein sporegener und ein asporogener Stamm, erhalten werden, die Mäuse erst in der abnorm hohen Dose von 20 mg lebender Bakterien töten. Der asporogene Stamm wird in 1⁰/₀iger Karbollösung abgetötet und dient als Impfstoff. Zweimalige Impfung mit diesem Impfstoff in einem Schweinebestande, in dem Milzbrand herrschte, mit je 10 mg Impfstoff hatte Erfolge. Auch die Verwendung von Bailschen Aggressinen zur Erreichung einer aktiven Immunität ist versucht worden. Praktisch verwertbare Ergebnisse über den Wert dieser Methode sind nicht bekannt geworden.

Anhangsweise sei noch erwähnt, daß bei Kaninchen und Mäusen ein Antagonismus zwischen Milzbrand- und Pockenvakzineimpfung zu bestehen scheint. Es zeigte sich, daß Kaninchen und Mäuse, denen Milzbrandkulturen plus Lapine injiziert wurden, nicht an Milzbrand eingingen (Fürst). Diese Schutzwirkung trat aber beim Meerschweinchen nicht auf. Kaninchen, die auf diese Weise 4—7 Wochen vorher geimpft worden waren, vertrugen dann an sich tödlich wirkende Milzbranddosen. Von praktischer Bedeutung kann unter Umständen die Frage sein, ob gleichzeitig gegen Milzbrand und gegen eine andere Seuche schutzgeimpft werden kann. Für Milzbrand und Schafpocken hat Dubois festgestellt, daß gleichzeitige Simultanimpfung gegen beide Krankheiten für Schafe ungefährlich ist; die erworbene Immunität befähigte die Tiere, einer nachfolgenden experimentellen und natürlichen Pockeninfektion sowie einer experimentellen Milzbrandinfektion zu widerstehen.

2. Die Schutzimpfung mit abgeschwächten sporenhaltigen Impfstoffen (Cienkowskysches Verfahren) ist eine Modifikation der Pasteurschen Methode. Bei diesem Verfahren werden ebenfalls zwei durch Abschwächung lebender Kulturen bei höherer Temperatur hergestellte Impfstoffe verwendet. Als Ausgangsstämme werden Passagekulturen durch Zieselmäuse benutzt, die so eine gewisse Virulenzkonstanz erlangt hatten. Zur Erreichung

guter Sporenbildung werden Agarkulturen nach Abschluß der Sporenbildung mit einer glyzerinhaltigen Kochsalzlösung abgeschwemmt und nach einem bestimmten Verhältnis so verdünnt, daß Vakzine I dem zehnten Teil von Vakzine II entspricht. Die Virulenz der beiden Vakzinestämme ist so eingestellt, daß 0,2 g Vakzine I Mäuse und Zieselmäuse, nicht aber Meerschweinchen, Vakzine II in derselben Menge jedoch Meerschweinchen tötet, während Kaninchen die Infektion überstehen sollen. Der Vorteil sporenhaltiger Impfstoffe ist ihre Haltbarkeit und die Möglichkeit einer genaueren Dosierung der Milzbrandkeime (Hutyra und Marek). Die Impfdosis von Vakzine I beträgt für Pferde 0,6 g, für Rinder 1,0 g, für Schafe 0,2 g; von Vakzine II für Pferde 0,3 g, für Rinder 0,5 g, für Schafe 0,1 g (junge Tiere erhalten etwa bis zur Hälfte der angegebenen Dosis).

Die Impfung mit sporenhaltigen Impfstoffen ist das vorwiegend in Rußland gebrauchte Milzbrandimpfverfahren. Die Impfverluste sollen nach russischen Angaben betragen bei geimpften Pferden etwa 0,1–0,3%, bei Rindern 0,02 bis 0,07% und bei Schafen etwa 0,1% (Klimmer). Neuerdings sind Impfungen nach diesem Verfahren im größeren Umfange in Ungarn ausgeführt worden; die Verluste beliefen sich bei Pferden und Rindern auf etwa 0,03% und bei Schafen auf 0,12% (Deutsch). Über günstige Erfolge bei der Sporenpfimpfung wird ferner aus Nord-Amerika (Eichhorn) und aus Japan (Nitta) berichtet. In Japan hat die Sporenpfimpfung das Pasteursche Verfahren vollständig verdrängt. Nach dem Vorschlage von Deutsch wird in Japan zur Impfung eine aus abgeschwächten Milzbrandstämmen hergestellte, mindestens 2 Jahre haltbare Sporenvakzine benutzt, die auf Pferde und Rinder nicht krankmachend wirkt. Von den seit dem Jahre 1905 mit dieser Vakzine in Japan geimpften 31 196 Tieren (27 310 Rinder, 3886 Pferde), die nach der Impfung entweder gar keine oder nur geringe Reaktionen zeigten, starb nur ein Pferd an Impfmilzbrand.

3. Die Impfung mit Immunserum kommt bei Tieren dann vor allem in Betracht, wenn es sich darum handelt, bedrohten Viehbeständen rasch Immunität zu verleihen oder bereits erkrankte Tiere zu heilen. Die Serumimpfung findet mithin als Notimpfung und als Heilimpfung Verwendung. Die Herstellung der Milzbrandsera weicht von der der antibakteriellen Sera nicht wesentlich ab und erfolgt auf die Weise, daß bestimmte Tierarten mit Pasteurschen Impfstoffen oder Serovakzine vorbehandelt und alsdann in gewissen regelmäßigen Zwischenräumen mit steigenden Dosen virulenter Milzbrandkultur infiziert werden. Früher wurden, namentlich von Sobernheim, Mischsera verwendet, die von Rindern, Pferden und Schafen gewonnen waren. Heute werden meistens nur Sera von ein und derselben Tierart benutzt. Das Milzbrandserum behält, mit Karbol versetzt, jahrelang seine Wirksamkeit. Das für Menschen bestimmte Serum wird durch Berkefeldkerzen filtriert und dann mit 0,5% Karbol versetzt. Nach Eigen läßt sich ein besonders wirksames Antimilzbrandserum in kürzerer Zeit gewinnen, wenn Pferde täglich mit kleinen Dosen virulenter Milzbrandbazillen geimpft werden. Demgegenüber stehen die Beobachtungen von Patzewitsch und Isabolinsky, die der allmählichen, auf längere Zeit ausgedehnten Immunisierung den Vorzug geben, wobei eine genaue Kontrolle der Temperatur während der Immunisierung unerläßlich ist.

Die zur Wertbestimmung des Milzbrandserums vorgeschlagenen Verfahren

haben bisher eine allgemeine Anerkennung nicht gefunden (Otto und Boehncke), was einestheils darauf zurückzuführen ist, daß die Wirkungsweise des Serums noch nicht geklärt ist, und anderenteils darauf, daß das außerordentlich unzuverlässige Verhalten der kleinen Versuchstiere besondere Schwierigkeit bereitet (Sobernheim). Sobernheim und Deutsch nehmen die Prüfung an Kaninchen vor, während Mendez und Ascoli zur Prüfung Meerschweinchen benutzen. Otto und Boehncke halten die Ascolische Methode (2 ccm Serum intraperitoneal, nach 24 Stunden eine besonders ausgewertete Dosis abgeschwächter Kultur von bekannter und konstanter Virulenz subkutan) im großen und ganzen zur ungefähren Wertbestimmung für brauchbar. Burow hat in Ermangelung einer besser arbeitenden Methode nach dem Verfahren von Sobernheim die Prüfung an Kaninchen vorgenommen, die mit 2—6 ccm Schutzserum intravenös und daran anschließend sofort mit $\frac{1}{1000}$ Öse virulenter Milzbrandagarkultur geimpft werden. Falls die Kontrolltiere zuerst der Infektion erliegen, die Serumtiere zur Hälfte oder mehr die Infektion überstehen, so genügt das Serum den in der Praxis zu stellenden Anforderungen. Kraus und Beltrami haben eine Methode bekannt gegeben, die eine Wertbestimmung bei Verwendung von kleinen Kaninchen (600—800 g) auch mit einer virulenten Kultur, die allerdings genau dosiert sein muß, ermöglicht. Serum und Kultur werden subkutan, die Kultur 24 Stunden nach dem Serum verabfolgt. Eichhorn und Kelsner halten ein von Pferden gewonnenes Immuserum für brauchbar, wenn es in der Menge von 10 ccm große Tiere schützt. Eichhorn und Kelsner hatten auch geglaubt, daß Beziehungen zwischen komplementablenkender und antiinfektiöser Eigenschaft bestehen und die Komplementablenkung unter Verwendung eigens bereiteter Bakterienextrakte als Prüfungsmethode empfohlen. Aus einer von Kraus unlängst gemachten Mitteilung ist ersichtlich, daß die angegebene Prüfungsmethode von Eichhorn wieder aufgegeben worden ist. Nitta empfiehlt die Wertbestimmung des Milzbrandserums an Meerschweinchen nach der Methode von Ascoli unter Verwendung von Sporenvakzine zur Infektion. Neuerdings haben Rickmann und Joseph eine Prüfungsmethode unter Benutzung eines Standardserums und einer Standardkultur empfohlen. Die Standardkultur ist eine homogene Aufschwemmung von Milzbrandbazillen in Glycerin-Kochsalzlösung, von der 0,2—0,5 ccm die doppelt tödliche Dosis für Meerschweinchen von etwa 250 g Körpergewicht enthalten. Die zur Herstellung der Aufschwemmung verwendeten Kulturen besitzen eine hervorragende Virulenz für Meerschweinchen, dagegen nur eine geringe Virulenz für Kaninchen. Das Standardserum schützt in der Menge von 1 ccm Meerschweinchen von 250 g bei intraperitonealer Injektion gegen die eine Stunde später erfolgende subkutane Infektion mit der doppelt tödlichen Dosis. Ein solches Serum wird von Rickmann und Joseph als Normalserum bezeichnet. Ein Serum, das in der Menge von 0,1 ccm schützt, würde somit nach prüfungstechnischem Gebrauche als 10fach normal zu bezeichnen sein; 1 ccm würde nach diesem Beispiel also 10 Immunisierungseinheiten enthalten. Die Prüfungsdosis der Kultur wird in der Weise ermittelt, daß Meerschweinchen mit 0,1 ccm Serum (einfach normal) intraperitoneal und eine Stunde nach dieser Vorbehandlung mit fallenden Mengen der einzustellenden Bazillenemulsion subkutan infiziert werden. Der ermittelte Grenzwert dient als Prüfungsdosis. Die Wertbestimmung eines zu prüfenden Milzbrandserums

wird so vorgenommen, daß von 2 Parallelreihen Meerschweinchen die erste Reihe fallende Mengen des Standardserums, die zweite Reihe die gleichen Mengen des zu prüfenden Serums erhalten. Die Kontrolltiere sollen am 3. bis 4. Tage der Infektion erliegen. Der Vergleich des Ausfalls beider Versuchsreihen ergibt den Wert des zu prüfenden Serums im Vergleich mit dem Standardserum. Unter Zugrundelegung eines Standardserums läßt sich mithin der zahlenmäßige Gehalt eines Milzbrandserums an Immunstoffen feststellen. Kaninchen zur Serumprüfung auf Schutzwert zu verwenden, erschien Rickmann und Joseph unzweckmäßig, da ein einheitlicher Ausfall der Prüfungsversuche nicht zu erzielen war. Dagegen sollen sich Kaninchen zur Feststellung des Heilwertes eines Serums gut eignen. Der Tod von Kaninchen, die nach der Impfung mit virulentem Kulturmaterial etwa 32 Stunden nach der Infektion mit hochgradigem Fieber und Bildung lokaler Ödeme erkranken, tritt nicht ein, wenn innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Infektion 10 ccm Milzbrandserum Höchst injiziert werden (Rickmann und Joseph).

Die Frage der Wirkungsweise des Immunserums ist als noch nicht eindeutig geklärt anzusehen. Im allgemeinen wird die Ansicht vertreten, daß das Milzbrandserum zu den antibakteriell wirkenden Sera zu rechnen ist. Es unterscheidet sich von der Wirkungsweise der bakteriziden Sera dadurch, daß es weder allein, noch bei Komplementzusatz bakterizid wirkt, ferner dadurch, daß seine Schutzkraft durch Behandlung mit Bazillen im Absättigungsversuch nicht abnimmt. Daß das Milzbrandserum nicht zu den bakteriotrop wirkenden Sera zu rechnen ist, ergibt sich daraus, daß bei Zusatz von Leukozyten eine Steigerung der normal vorhandenen phagozytären Kräfte nicht eintritt. Wenn auch eine Beeinflussung des Milzbrandaggressins durch Immunserum im Reagenzglas nicht festzustellen ist, so scheint doch eine gewisse Beziehung zum Aggressin des Milzbrandbazillus zu bestehen, da wirksame Immunsera durch Injektion von bazillenfrei gemachtem Milzbrandaggressin zu erhalten sind, ebenso wie im Tierkörper Aufhebung der Immunserumwirkung durch Milzbrandaggressin zu erzielen ist.

Über den Gehalt des Milzbrandserums an Agglutininen lauten die Angaben teils bejahend, teils verneinend. Die widersprechenden Angaben sind z. T. darauf zurückzuführen, daß die Herstellung von Bazillenaufschwemmungen Schwierigkeiten bietet, da die Milzbrandbazillen lange Fäden bilden und infolgedessen sich nicht gleichmäßig verteilen lassen. Aber auch mit Bazillenaufschwemmungen aus Pasteurscher Vakzine I und II, die von ziemlich gleichmäßiger Beschaffenheit herzustellen sind, sind nur unbestimmte, wenig vergleichbare Resultate erhalten worden (Sobernheim, Pokschischewsky). Die Frage der Agglutinine im Milzbrandserum bedarf daher noch weiterer Prüfung. Das Vorkommen von Präzipitinen ist einwandfrei bewiesen. Die Präzipitine im Milzbrandserum haben, wie eingehend erörtert, für die Diagnose des Milzbrandes mittels der Präzipitinreaktion große Bedeutung erlangt. Der Präzipitingehalt ist aber nicht eine Eigenschaft sämtlicher Milzbrandsera, sondern nur eine Eigenschaft einzelner Sera sowie der Sera bestimmter Tierarten (Esel, Kaninchen). Über die komplementablenkenden Antikörper ist das Nähere bereits im vorhergehenden Abschnitt bei Besprechung der Diagnose mittels der Komplementablenkung gesagt worden. Tatsache ist, daß spezifisch komplementablenkende Substanzen den Milzbrandsera mit Regelmäßigkeit jedenfalls

nicht zuzukommen scheinen, wenn auch einzelne Sera derartige Stoffe enthalten. Allgemein anerkannt ist, daß Beziehungen zwischen dem Schutzwert eines Milzbrandserums und seinem Gehalt an präzipitierenden, agglutinierenden oder komplementablenkenden Antikörpern nicht bestehen. Aus dem Fehlen oder dem Vorhandensein dieser Stoffe können Schlußfolgerungen auf den Immunitätsgrad der serumliefernden Tiere mithin nicht gezogen werden.

Die Impfung mit Milzbrandserum kommt zur Anwendung, wenn es sich darum handelt, Pferden, Rindern und Schafen auf schnellstem Wege einen Impfschutz zu verleihen oder bereits erkrankte Tiere zu heilen. Die Impfdosis beträgt 10—20 ccm subkutan. Zur Heilimpfung sind größere Mengen, in schweren Fällen bis zu 150 ccm intravenös und nötigenfalls wiederholt, zu verabreichen. Die Erfolge der reinen Serumimpfung bei Tieren sind befriedigend, soweit die Verleihung eines nur kurzen Impfschutzes angestrebt wird. Da das Serum auch dann seine Wirkung noch entfaltet, wenn bereits Milzbrandbazillen im Blute sich befinden, so ist die Heilung erkrankter Tiere möglich. Die Schutzwirkung dauert wie bei jeder passiven Immunisierung nur verhältnismäßig kurze Zeit, zwei bis drei Monate (Sobernheim, Burow). Demgegenüber betonen Schmitt und Kopp, daß diese Auffassung nicht zutreffe, sondern daß die Dauer der Immunität nicht länger als auf 6 Wochen zu bemessen ist. Zur Erzielung eines länger dauernden Schutzes hat dann später die aktive Immunisierung zu folgen.

Bei den lokalen Milzbrandfällen des Schweines ist neuerdings ebenfalls die Serumimpfung (25 ccm intramuskulär) mit Erfolg durchgeführt worden (Graul).

Die Serumbehandlung der Milzbrandinfektionen des Menschen kommt in erster Linie bei der lokalisierten Form zur Anwendung. In Italien ist das Serum von Sclavo, der die Serumtherapie beim Menschen eingeführt hat, in den La Plata-Staaten das Serum von Mendez, in Deutschland ein nach Sobernheims Angaben von Merck und ein von den Höchster Farbwerken hergestelltes Milzbrandserum, in Ungarn das von Deutsch eingeführt. Während in anderen Ländern sich die Serumtherapie des menschlichen Milzbrandes allgemeinen Eingang verschafft hat, liegen aus Deutschland noch keine abgeschlossenen Versuchsreihen vor, um ein endgültiges Urteil zu fällen (Laewen, Rolly). Die bisher erhaltenen zuversichtlichen Ergebnisse rechtfertigen es, jeden menschlichen Milzbrandfall mit Serum (40—60 ccm intravenös) zu behandeln (Marx). Laewen hat auch darauf hingewiesen, daß zur Erstinjektion möglichst große Serumdosen intravenös gegeben werden, worauf vorteilhaft mehrere Tage hintereinander kleine Serummengen subkutan zu injizieren sind. Den Wert der kombinierten intravenös-subkutanen Anwendung haben Rickmann und Joseph in Heilversuchen am Kaninchen vollauf bestätigen können. Aus diesen Versuchen hat sich in Übereinstimmung mit den klinischen Beobachtungen von Laewen ergeben, daß bei Menschen und Tieren nach dem Schwinden der ersten Krankheitserscheinungen infolge der ersten Serumgabe mit Vorteil noch mehrere Tage hintereinander die subkutane Verabfolgung kleiner Serumdosen sich als nützlich erweist. Manche Kliniker (Havas) vertreten auf Grund ihrer Erfahrungen den Standpunkt, daß die Serumbehandlung eine beinahe absolut sichere ist, die in keinem komplizierten Fall (Fieber Ödem, Progrediens) unterlassen werden soll. Was den Erfolg der Serumtherapie beim Menschen anbelangt, so betrug die Sterblichkeit nach Sclavo bei den

geimpften Fällen nur 6,9%, gegen 24,16% nichtgeimpfter. Inwieweit der günstige Einfluß auf die Serumbehandlung zu beziehen ist, läßt sich schwer entscheiden, da der äußere Milzbrand des Menschen, der meist der Serumbehandlung zugeführt wird, an sich eine geringe Mortalität aufweist.

Während die spezifische Wirkung des Milzbrandserums bisher anerkannt war, sind in jüngster Zeit Versuche und klinische Beobachtungen mitgeteilt worden, aus denen hervorgeht, daß Normalserum dieselben Wirkungen bei der Milzbrandinfektion entfalten soll wie das Immuserum (Kraus, Beltrami, Penna und Cuenza). Diese Forscher haben festgestellt, daß der Wert des normalen Rinder- und Schafserums dem des Immuserums von diesen Tieren gleich ist und sich ein Unterschied in der Wirksamkeit zwischen normalem und Immuserum experimentell nicht nachweisen läßt. Daraufhin ist die Normalserumtherapie in größerem Umfange bei der Behandlung des menschlichen Milzbrandes in Argentinien versucht worden (Penna, Cuenza und Kraus). Von 374 mit Rindernormalserum geimpften, an äußerem Milzbrand erkrankten Menschen starben 6,2%, während die Statistik des gleichen Krankenhauses bei Immuserumbehandlung 10% Mortalität aufweist. Das Normalserum wird in Dosen von 30—50 ccm subkutan, in schweren Fällen intravenös, gegeben, bei Verschlimmerung werden die Injektionen nach 12,24 oder 36 Stunden wiederholt. Zur Vermeidung von Serumkrankheit wird das normale Rinder- serum zweimal eine Stunde auf 56° C. erwärmt. Hutyra und Manninger prüften die von Kraus und Beltrami gemachten Angaben am Kaninchen nach. Es konnte jedoch nicht festgestellt werden, daß Normalserum von Pferden, Rindern und Schafen junge Kaninchen, die sich zu solchen Versuchen besonders eignen sollen, gegen die nachfolgende subkutane virulente Milzbrandinfektion zu schützen vermochte. Die Schutz- und Heilwirkung mancher Normalsera ist wohl zuzugeben; es ist aber anzunehmen, daß solche Sera von Tieren stammen, die eine oder auch mehrere Milzbrandinfektionen überstanden haben. Bei Weidegang in milzbrandinfizierten Gegenden (Südamerika) sind derartige latente Infektionen sicher nicht so selten. Die Befunde von Hutyra und Manninger haben durch neuere Untersuchungen von Gerlach ihre Bestätigung gefunden, der in Vergleichsversuchen am Kaninchen festgestellt hat, daß Normalserum stets versagte, während Immuserum gegen die nachfolgende Milzbrandinfektion schützte. Die Ergebnisse von Kraus und Beltrami finden vielleicht mit der unspezifischen Beeinflussung infektiöser Prozesse durch fremde Eiweißkörper ihre Erklärung. Weitere Nachprüfung dieser Frage dürfte notwendig sein.

4. Die Schutzimpfung mit Immuserum und Kultur wird als kombinierte aktiv-passive Immunisierung (Serovakzination, Simultanimpfung) ausgeführt. Diese Schutzimpfung hat als Sobernheimsches Verfahren in der Praxis ziemliche Verbreitung gefunden. Zur Impfung werden benutzt: 1. Milzbrandserum, 2. eine Milzbrandkultur, die in ihrer Virulenz etwa der Pasteurschen Vakzine II entspricht. Beide Impfstoffe werden zu gleicher Zeit, aber an verschiedenen Körperseiten subkutan injiziert. Die Dosis des Immuserums beträgt für Rinder und Pferde 5 ccm (für Kälber 3—5 ccm), für Schafe 4 ccm; die Kulturdosis für Pferde und Rinder 0,5 ccm (für Kälber 0,3—0,5 ccm), für Schafe 0,25 ccm subkutan. Als Kultur werden nicht Bouillonkulturen, sondern Aufschwemmungen von jungen Agarkulturen in Kochsalzlösung benutzt, da

in solchen Aufschwemmungen die Wirksamkeit des Impfstoffes längere Zeit gleichmäßig erhalten bleibt (Sobernheim). Die Prüfung des Serums und der Kultur erfolgt nach den von Sobernheim und Burow angegebenen Grundsätzen. Rickmann und Joseph halten ihr Prüfungsverfahren für besonders geeignet, weil durch die genaue Austitrierung eines Milzbrandimmunerums und durch die genaue Einstellung und Dosierbarkeit der Milzbrandkultur es ermöglicht werde, für die Serovakzination stets gleichwertige Impfstoffe herzustellen. Durch Vergleichsversuche an Rindern wird dann das für die Serovakzination erforderliche Verhältnis zwischen Serum und Kultur (2 ccm Serum mit 10 IE: 1 ccm Vakzine Höchst = 10 000 Keime) derart festgestellt, daß das Zustandekommen eines möglichst kräftigen aktiven Impfschutzes ohne besondere Gefahren für die Impflinge gewährleistet ist.

Impfverluste sind bei Durchführung des Sobernheimschen Verfahrens zwar nicht ganz ausgeschlossen und in den ersten Jahren nach der Einführung beobachtet worden, seit fast einem Jahrzehnt sind jedoch Impfverluste kaum mehr zu verzeichnen. Nach Sobernheim ist es möglich gewesen, die Milzbrandverluste bei Schafen in Argentinien von 3% vor der Impfung nach Einführung der Simultanimpfung auf 0,5% herabzudrücken, während sich die Impfverluste auf 0,2 bis 0% beliefen. Burow hatte bei 193 000 nach Sobernheim in Argentinien geimpften Tieren (150 000 Rinder, 40 000 Schafe, 3 000 Pferde) nicht einen einzigen Verlust. Auch die Ergebnisse in Deutschland zeigen, daß das Verfahren in der Hauptsache das gehalten hat, was Sobernheim seinerzeit versprochen hat (Burow). Größere Versuchsreihen liegen besonders aus Bayern vor, wo seit 1908 den Bezirkstierärzten allgemein die Ermächtigung erteilt worden ist, in solchen Gehöften, in denen der Milzbrand auftritt, die Schutzimpfung der von der Seuche gefährdeten Rinder und Pferde und, soweit es nach Lage des Falles rechtzeitig geschehen kann, auch die Heilimpfung der an Milzbrand erkrankten Tiere nach dem Sobernheimschen Verfahren auf Staatskosten vorzunehmen. In den Jahren 1908 mit 1915 wurden in sämtlichen Regierungsbezirken bei 7546 Rindern und etwa 400 Pferden Schutzimpfungen gegen Milzbrand mit einem Kostenaufwand von 10 429 Mk. vorgenommen. Die schutzgeimpften Tiere blieben mit wenigen Ausnahmen von Milzbrand verschont (Koelsch).

Nach den Angaben von Rickmann und Joseph hat die von ihnen ausgearbeitete Höchster Serovakzinationsmethode nach den an etwa 5000 Rindern und Pferden gemachten Erfahrungen sich ebenfalls bewährt. Die Art der Herstellung und der Auswertung der Impfstoffe soll eine besondere Gleichmäßigkeit in ihrer Wirkung gewährleisten. Serum und Kultur werden kurz vor der Impfung gemischt und in einer einmaligen Injektion an ein und derselben Stelle subkutan verimpft. Die einzeitige Impfung bei der Serovakzination nach Rickmann und Joseph bietet zweifellos für Massenimpfungen wesentliche Vorteile. Die Dosen betragen für Rinder und Pferde 3 ccm, für Kälber und Schafe 1,5 ccm des Mischimpfstoffs (Serovakzin). Der durch die Milzbrand-Serovakzine Höchst verliehene Schutz, der 10—12 Tage nach der Impfung eintritt, besitzt die Dauer eines Jahres. Etwaige Verluste durch Impfmilzbrand können durch rechtzeitig einsetzende Serumbehandlung verhütet werden.

Eine Vereinfachung der aktiv-passiven Immunisierung haben Eichhorn

und Kelsler angestrebt, die die Impfung mit konzentriertem Serum und getrockneter Sporenvakzine empfehlen.

Neuerdings ist auch die Schutz- und Heilimpfung gegen den Schweine-
milzbrand versucht worden. Befriedigende Ergebnisse liegen aus Ungarn vor
(Szász). Die Heildosis wird je nach dem Gewicht des Schweines auf 30—60 ccm
Serum (staatliche Impfstoffgewinnungsanstalt Budapest) bemessen, als Schutz-
dosis genügen 10—20 ccm. Die Dauer der durch die alleinige Serumimpfung
erzielten passiven Immunität beträgt 14—16 Tage. Bei länger fortbestehender
Ansteckungsgefahr ist die aktive Immunisierung mit Milzbrandbazillenimpf-
stoffen I und II erforderlich, deren Virulenz infolge der größeren Widerstands-
fähigkeit des Schweines stärker ist als die Virulenz der für Pferde, Rinder und
Schafe benutzten Impfstoffe. Szász hat noch besonders darauf hingewiesen,
daß Schweine gegen Rotlauf und Milzbrand gleichzeitig nicht geimpft werden
dürfen. Dasselbe gilt für die Milzbrand- und Rauschbrandimpfung von Rindern,
um eine allzu starke Impfreaktion und eine gegenseitige Beeinträchtigung der
Milzbrand- und Rauschbrandimmunität zu vermeiden. Szász empfiehlt,
zunächst die Milzbrandimpfung vorzunehmen und erst 13—14 Tage nach der
zweiten Milzbrandimpfung, wenn jedwede Reaktion verschwunden ist, mit der
Rauschbrandimpfung zu beginnen.

Die aktiv-passive Impfung dient ausschließlich zur Schutzimpfung und darf
nur in milzbrandfreien Beständen durchgeführt werden. Streng zu beachten ist,
daß fiebernde Tiere nicht geimpft werden dürfen und die Kontrolle der Tiere
auf ihren Gesundheitszustand vor der Impfung durch Messen der Temperatur
unumgänglich notwendig ist. Milzbrandkranke Tiere sind von der aktiv-passiven
Impfung auszuschließen und der Heilimpfung, Tiere gefährdeter Bestände
der sog. Notimpfung mit Serum allein zu unterwerfen. Um Impfdeme bei der
Simultanimpfung zu vermeiden, hat die Impfung am besten hinter der Schulter
zu erfolgen, da an dieser Stelle die anatomische Beschaffenheit der Unterhaut
für die Ausbreitung von Ödemen nicht günstig ist.

Häufig ist die hygienisch und veterinärpolizeilich wichtige Frage auf-
geworfen worden, ob die mit Kultur geimpften Tiere entwicklungsfähige voll-
virulente Milzbrandbazillen auszuschleiden imstande sind. Die Auffassung von
Burow geht in dieser Frage dahin, daß bei dem normalen Verlaufe der Schutz-
impfung mit Serum und Kultur weder durch die Milch noch durch andere
Ausscheidungen der schutzgeimpften Tiere eine Gefahr der Infektion mit Milz-
brand für Menschen und Tiere besteht. Nimmt die Impfung jedoch wider
Erwarten keinen normalen Verlauf, und tritt eine starke Reaktion oder eine
offensichtliche Milzbranderkrankung auf, so kann es zur Ausscheidung von
Milzbrandbazillen kommen. Diese Fälle, die sehr selten auftreten, sind als
Milzbrand seuchenpolizeilich anzusehen. Solange jedoch die Impfstelle normale
Beschaffenheit zeigt, solange nimmt die Schutzimpfung normalen Verlauf und
jede Gefahr für die Außenwelt ist ausgeschlossen (Burow).

Der Vorzug der Simultanimpfung im Vergleich zur reinen aktiven Immuni-
sierung besteht darin, daß 1. der Impfschutz in kürzerer Zeit eintritt, 2. die
Impfung an einem Tage auszuführen ist, 3. Schutzimpfungen einerseits, Heil-
und Notimpfung andererseits möglich sind.

Über das Auftreten von Anaphylaxie bei Tieren im Gefolge von Schutz-
und Heilimpfungen gegen Milzbrand ist seit längerer Zeit Mitteilung gemacht

worden (Sobernheim, Schern, Plessow, Oppermann). Die im Anschluß an Simultanimpfungen bei Rindern und Pferden gelegentlich beachteten anaphylaktischen Erscheinungen gehören in das Gebiet der Serumanaphylaxie; daß auch die Bakterianaphylaxie nach Simultanimpfungen eine Rolle spielt, ist nicht anzunehmen (Sobernheim). Scheels vertritt dagegen auf Grund von Versuchen an Meerschweinchen die Auffassung, daß die Anaphylaxie auf die Kulturinjektion zurückzuführen ist. Wenn bei Schutzimpfungen gegen Milzbrand bei Haustieren Bakterianaphylaxie auftreten könnte, so wären sicherlich bei den umfangreichen Impfungen nach Pasteur schon längst derartige Erfahrungen bekannt gegeben worden. Daß es sich bei den nach Sobernheim schutzgeimpften Rindern um eine echte Bakterianaphylaxie handelt, ist daher zu bezweifeln. Die bisher gemachten Feststellungen sind ausschließlich am überempfindlichen Meerschweinchen gemacht worden; wie sich Rinder und Pferde in dieser Hinsicht verhalten, ist aber experimentell noch nicht geprüft worden (Schern). Die nach einer Wiederholungsimpfung meist kurze Zeit nach der Injektion auftretenden Erscheinungen bestehen in hochgradiger Unruhe, Rötung der nichtpigmentierten Teile der äußeren Haut, Tränen- und Speichelfluß, Puls- und Atmungsbeschleunigung, Temperatursteigerung; Quaddel- und Nesselausschlag auf der Haut des ganzen Körpers sind beobachtet worden. Nach 10—20 Minuten haben die Erscheinungen meist ihren Höhepunkt erreicht, um dann allmählich abzuklingen (Skiba). Diese Erscheinungen können sich bei einer zweiten und dritten Impfung wiederholen, wie verschiedentlich festgestellt worden ist (Plessow). Schern ist hingegen der Ansicht, daß Rinder, die die Anaphylaxie überstanden haben, nicht wieder anaphylaktisch werden. Zur Vermeidung der Anaphylaxie bei Wiederholungsimpfungen empfiehlt es sich, solange Milzbrandantiserum von Rindern in genügender Menge nicht zu erhalten ist, zur ersten Schutzimpfung stets artfremdes Serum und zur Nachimpfung Rinderserum zu verwenden. Das von Schern angegebene Verfahren, bei der zweiten Injektion das Serum in kleinen geteilten Mengen einzuspritzen, ist bei praktischen Impfungen in größeren Beständen nicht durchführbar (Plessow). Das Problem der Anaphylaxie bei schutzgeimpften Rindern sowie die Frage, ob es sich nur um eine reine Serumanaphylaxie handelt, oder ob auch die Reinjektion von Kultur allein derartige Erscheinungen hervorbringt, bedarf weiterer Klärung. Nur Versuche an großen Tieren werden diese Klärung herbeiführen können; Versuche an kleinen Versuchstieren sind hierfür nicht beweiskräftig.

6. Verbreitung und Übertragung des Milzbrandes.

Der Milzbrand der Tiere wird bekanntlich nur in Ausnahmefällen unmittelbar von Tier zu Tier übertragen. Die Entstehung der meisten Fälle ist vielmehr so zu erklären, daß die Milzbrandkeime mittelbar mit der Nahrung in den Organismus gelangen.

Die primäre Ursache für die Verbreitung des Milzbrandes sind die Kadaver und die Ausscheidungen milzbrandkranker Tiere. Die Infektionsgefahr tritt aber erst dann in erhöhtem Maße ein, wenn Gelegenheit zur Sporenbildung gegeben ist. Die Frage der Sporenbildung ist das epidemiologische Moment, das für die Verbreitung des Milzbrandes entscheidend ist. Jede Art der Verbreitung ist in erster Linie davon abhängig, daß die durch die Kadaver oder

durch Ausscheidungen kranker Tiere verstreuten Milzbrandbazillen die zur Sporenbildung notwendige Wärme (über 18° C), Feuchtigkeit und Luft zur Verfügung haben. Da das Temperaturoptimum für die Entwicklung der Milzbrandsporen bei 30—35° C liegt, so setzt um so reichlichere Sporenbildung ein, je näher die Luft- und Bodenwärme sich diesem Wachstumsoptimum nähert (Burow). Ist die Sporenbildung aber erst einmal erfolgt, dann ist infolge der gegen äußere Einflüsse jeder Art fast unbeschränkten Widerstandsfähigkeit der Sporen die Quelle der Ansteckung für unbeschränkte Zeit gegeben. Außer Zweifel steht, daß die Menge der aufgenommenen Sporen ausschlaggebend ist, ob eine Milzbrandinfektion zustande kommt oder nicht. Prädisponierende Umstände (Erkältung, Hunger, Übermüdung) sowie Abnahme des Salzsäuregehaltes des Magens und Schädigungen der Schleimhaut begünstigen die Infektion.

Eine gewisse Bedeutung für die Verbreitung des Milzbrandes ist daneben den geologischen Verhältnissen beizulegen. Wenn diese Frage auf Grund neuerer Beobachtungen auch manche Einschränkung erfahren hat, so ist doch zuzugeben, daß sumpfige und feuchte Gegenden mit undurchlässigem Untergrund, die durch Nachbarschaft von Flüssen Überschwemmungen ausgesetzt sind, ebenso wie ungünstige Grundwasserverhältnisse bei der Verbreitung des Milzbrandes eine Rolle zu spielen vermögen. Auch zeitliche Verhältnisse sind von Bedeutung insofern, als zahlenmäßig einwandfrei festgestellt ist, daß der Milzbrand in der heißeren Jahreszeit besonders häufig auftritt. Das gehäufte Auftreten des Milzbrandes in den Sommermonaten damit zu erklären, daß der Milzbrandbazillus zu dieser Zeit im Erdboden besonders günstige Verhältnisse zum Auskeimen findet, sowie ferner damit, daß die Körper der Tiere während der warmen Jahreszeit in physiologischer Beziehung geschwächt und dadurch weniger widerstandsfähiger sind (Burow), ist als noch nicht genügend bewiesen anzusehen. Da eine Fütterungsinfektion mit Milzbrandbazillen, wie experimentell festgestellt ist, in der Regel negativ verläuft, wäre zunächst der Beweis zu erbringen, ob bei diesen Sommerinfektionen eine Sporenfektion oder ob eine Bazilleninfektion die Ursache darstellt. Die Tatsache, daß physiologisch geschwächte sowie gemästete und fette Tiere besonders empfänglich sind, besteht zwar zu Recht. Diesen Verhältnissen aber allein eine ausschlaggebende Bedeutung beizulegen, bedarf weiterer Klärung.

Die Beobachtungen der letzten Jahre haben dann gelehrt, daß die allgemeine Auffassung, der Milzbrand der Tiere sei eine reine Bodenkrankheit, eine wesentliche Einschränkung erfahren muß. Die Zunahme (1887 insgesamt 2516, 1900: 4050, 1914: 7181 Fälle) der Milzbranderkrankungen unter den Haustieren in Deutschland, die allein mit einer schärferen veterinärpolizeilichen Erfassung jedes einzelnen Falles nicht erklärt werden kann, namentlich auch die gehäuften Fälle von Milzbrand unter den Schweinen haben die Bedeutung der ausländischen Futtermittel für die Übertragung des Milzbrandes erwiesen. Aus diesen Feststellungen hat sich ergeben, daß in sehr vielen Fällen Erzeugnisse ausländischer Herkunft für die Verbreitung des tierischen Milzbrandes die gleiche Bedeutung haben, wie dies für den menschlichen Milzbrand schon seit langem feststeht.

Die Infektion der Tiere erfolgt in der Weise, daß sie mit der Nahrung Milzbrandsporen aufnehmen. Für Tiere kommt diese Art der Infektion fast ausschließlich in Betracht. Die direkte Übertragung tritt dagegen in den Hintergrund und kommt eigentlich nur beim Impfmilzbrand und bei der

unmittelbaren Übertragung der Milzbrandkeime durch stechende Insekten zur Beobachtung. Als Infektionsüberträger sind alle die Stoffe zu nennen, die mit Kadavermaterial oder Ausscheidungen kranker Tiere in Berührung gekommen sein können. Die infizierten Futtermittel stehen an erster Stelle, da festgestellt ist, daß das Vorkommen des Milzbrandes mit dem Umfang und der Beschaffenheit der vom Auslande eingeführten Futtermittel in Beziehung zu bringen ist (Edelmann). Besonders für den Milzbrand des Schweines ist diese Erfahrungstat-sache zahlenmäßig bewiesen. Im Jahre 1909 brachten allein 50 Kreistierärzte Beispiele für Infektionen mit Milzbrand durch ausländische Futtermittel. Als Futtermittel, die Träger der Milzbrandkeime sein können, kommen in erster Linie Futter- und Fischmehl, Knochenmehl, Kleie, Maismehl, Gerste usw. in Betracht. Über den Nachweis von Milzbrandkeimen in ausländischen Futtermitteln liegen zahlreiche Untersuchungen vor: Fischmehl (Zwick, Mießner, Enoch, Glage, Stern u. a.), Knochenmehl (Enoch, Popp), Kleie (Wigger), russische Gerste (Reimers, Zwick), Maismehl (Zwick) u. a. Während die Möglichkeit der Infektion des sogenannten Futtermehls, soweit es ein von Säugetieren gewonnenes Produkt darstellt, gegeben ist, liegen die Verhältnisse bei aus Fischen und Fischabfällen hergestelltem Kraftfuttermehl anders. Tatsache ist, daß Fische für eine Milzbrandinfektion nicht empfänglich sind. Mießner und Lütje haben die Resistenz der Fische gegenüber Milzbrand bestätigt, andererseits aber festgestellt, daß Fische unter künstlichen Infektionsbedingungen trotz ihrer Widerstandsfähigkeit überaus lange Zeit Milzbrandbazillenträger sein können. Somit besteht die Möglichkeit, daß Fischfuttermehl bei Verwendung derartiger Fische mit Milzbrandern regern verunreinigt wird. Gegen diese Behauptung haben Niens sowie Stern Stellung genommen. Niens hält die Möglichkeit, daß reines, nur aus Fischen hergestelltes Fischmehl Milzbrandkeime enthält, für ausgeschlossen, da die zur Herstellung von Fischmehl benutzten, auf der hohen See vorkommenden Fische (Schellfische, Kabeljaus, Heringe) keine Gelegenheit haben, Milzbrandbazillen aufzunehmen. Die Erklärung der Tatsache, daß im Fischmehl häufiger Milzbranderreger nachgewiesen worden sind, dürfte damit zu geben sein, daß die Infektion des Fischmehls in der Hauptsache auf Vermischung mit milzbrandhaltigem, von Säugetieren stammendem Fleisch- oder Knochenmehl zurückzuführen ist. Die in den betreffenden Handelskreisen geübte Gepflogenheit, Futtermehle der verschiedensten Beschaffenheit und Herkunft zu mischen, stützt diese Auffassung. Daneben würde auch unter Umständen mit der Übertragung der Milzbranderreger durch gebrauchte infizierte Säcke, die namentlich im Auslande zur Verwendung kommen, zu rechnen sein. Daß die Infektion derartiger Futtermehle nachträglich auf die geschilderte Weise erfolgt, ist für praktische Verhältnisse als bewiesen anzusehen. Ein besonders gefährliches Produkt tierischen Ursprungs hinsichtlich der Seuchenverschleppung scheint das sowohl zu Dünge- als auch zu Fütterungszwecken eingeführte ausländische Knochenmehl zu sein. Nachgewiesenermaßen ist Milzbrand durch aus Indien stammendes Knochenmehl in Neu-Seeland eingeschleppt worden; es erkrankten nicht nur Menschen, die mit dem Knochenmehl zu tun gehabt hatten, sondern auch Tiere, die auf den damit gedüngten Weiden gehalten wurden. Die Krankheit ist auf dieselbe Weise angeblich auch nach England eingeschleppt worden (Wehrle). Die Gefahr der Einschleppung des Milzbrandes durch ausländisches Knochenmehl nach Europa besteht in hohem

Maße, da eine ziemlich große Einfuhr dieses Produktes früher stattgefunden hat und zukünftig wohl wieder einsetzen wird. Nach Deutschland gingen etwa 8000 Tonnen im Jahre, die in keiner Weise vorbereitet sind, um die Gefahr einer Seuchenverschleppung zu vermindern. Da das zur Einfuhr kommende Knochenmehl vornehmlich aus Ländern ohne veterinärpolizeiliche Kontrolle herrührt (Indien, Ostasien, Rußland), so ist diesem Produkt besondere veterinär- und auch sanitätpolizeiliche (Düngemittelfabriken) Beachtung zuzuwenden. Dieselbe Aufmerksamkeit unter den ausländischen Futtermitteln verdient die vor 1914 in ziemlichem Umfange eingeführte ausländische, namentlich russische Gerste. Da der Welthandel bestrebt ist, alle Futtermittel zweifelhafter Güte, die in anderen Ländern nicht unterzubringen sind, nach Deutschland zu schieben, so ist auf diese Gefahr besonders hinzuweisen. Die Lagerung und der Transport, meist in losem Zustande auf Dampfern, sowie die Verarbeitung bieten eine hinreichende Erklärung für den Milzbrandbazillengehalt der Futtermittel. Getreideabfälle, Futterstaub usw. von milzbrandinfizierten Futtermitteln, die als sogenannter Besatz beim Reinigen der Futtermittel anfallen, und nachträglich von den Händlern zur Streckung der Ware wieder beigemischt werden, ferner die ausländischen Düngemittel tierischer Herkunft sind ebenfalls für Milzbrandübertragungen verantwortlich zu machen.

Keiner besonderen Erwähnung bedarf es, daß die pflanzlichen Futtermittel, soweit die Möglichkeit zur Infektion mit Milzbrandkeimen gegeben ist, zur Übertragung des Milzbrandes auf Tiere Veranlassung geben können. Diese Art der Infektion kommt in gleicher Weise vor bei der Weidefütterung wie bei der Stallhaltung. Daß bei Weidetieren, namentlich beim Steppenvieh, noch andere Umstände in Berücksichtigung zu ziehen sind, hat Burow in Argentinien zu beobachten Gelegenheit gehabt. In der heißen Jahreszeit bevorzugen dort die Weidetiere das möglichst tief am Boden befindliche, schmackhaftere Futter und nehmen selbstverständlich mehr erdige Bestandteile auf, wodurch sie der Infektion mit den etwa daran befindlichen Milzbrandkeimen mehr ausgesetzt sind. Die Frage, ob Futterpflanzen in der Lage sind, Milzbrandbazillen und -Sporen aus infiziertem Boden aufzunehmen, hat Müllschitzky auf Grund eigener Versuche verneint. Der Fütterungsmilzbrand kommt demnach lediglich dadurch zustande, daß an den Pflanzen haftende infizierte Erde, daneben selbstverständlich auch unmittelbar Material von milzbrandigen Tieren, die Milzbrandkeime auf das Tier übertragen. Die Infektionsgefahr durch Erde ist namentlich dann von Wichtigkeit, wenn zu entscheiden ist, ob Örtlichkeiten, an denen Milzbrandkadaver vergraben sind, von Tieren betreten werden dürfen. Die Feststellung, daß in den Erdschichten eines Abdeckplatzes, auf dem bis vor 6 Jahren die an Milzbrand gefallenen Tiere einer Gemeinde verscharrt worden waren, noch voll entwicklungsfähige Milzbranderreger nachgewiesen wurden, zeigt die Infektionsgefährlichkeit derartiger Stätten auch noch nach Jahren (v. Gonzenbach). Die Sporen wurden in den oberflächlichen Erdschichten (bis zu 2 m Tiefe) nachgewiesen, was damit erklärt wird, daß eine nachträgliche Sporenbildung und Vermehrung der Keime im Erdboden anzunehmen ist. Sporenbildung in dem 2 m tief verscharrten Kadaver sowie eine Verbreitung über die Umgebung der Gräber hinaus wurde nicht festgestellt. Damit eine Sporenbildung vor sich gehen kann, ist Voraussetzung, daß Blut oder Ausscheidungen von Kadavern oder milzbrandkranken Tieren die oberflächlichen Erdschichten

durchtränken. Die Sporenbildung findet dann beim Vorliegen günstiger Entwicklungsbedingungen aber nur in den oberflächlichen Erdschichten statt. Die in die tieferen Schichten des Erdbodens durch Regenwasser usw. geschwemmten Milzbrandkeime stellen eine Infektionsgefahr nicht mehr dar. Falls in die Tiefe geschwemmte Milzbrandsporen in das Grundwasser gelangen, ist unter gewissen Umständen die Möglichkeit gegeben, daß die Milzbrandkeime an andere Stellen mit dem Grundwasser verschleppt werden. Eine Übertragung durch infiziertes Oberflächenwasser liegt ebenfalls im Bereich der Möglichkeit. Neuere Beobachtungen von Szász haben gezeigt, daß das Trinkwasser bei der Erzeugung von Milzbrandmassenerkrankungen eine größere Bedeutung haben kann, als dies auf Grund der bisherigen bakteriologischen Untersuchungen angenommen wurde. In dem mit Milzbrand infizierten Wasser sind die Sporen, die spezifisch schwerer sind als Wasser, im Schlamm enthalten. Hieraus folgt, daß nicht das Wasser selbst, sondern der Schlamm, der Bodensatz des Wassers, gefährlich ist. Oberflächengewässer (Flüsse, Bäche, Teiche usw.) bilden in milzbrandverseuchten Gebieten vornehmlich dann eine Gefahr, wenn infolge geringer Wassermengen außer reinem Wasser auch Bodensatz von den Tieren beim Trinken mitaufgenommen wird. Das Treiben der Tiere zur natürlichen Tränke, deren Wasser durch die Tiere aufgewühlt wird, kann daher unter Umständen die Infektion begünstigen (Szász). Ferner sind die Abwässer aus Gerbereien, Wollwäschereien usw. unter Umständen für die Verbreitung des Milzbrandes verantwortlich zu machen, wodurch, entfernt vom eigentlichen Gefahrenort, neue Ansteckungen auftreten können. Das gleiche gilt vom Schlamm aus derartigen gewerblichen Betrieben, der wegen seines Gehaltes an stickstoffhaltigen Stoffen vielfach als Düngemittel verwendet wird. Beispiele für die Verbreitung des Milzbrandes durch Abwässer sind das gehäufte Vorkommen des Milzbrandes im Schmeietal (Württemberg), im Störtal (Schleswig-Holstein), sowie in den Gerbereibezirken in Oberfranken (Koelsch).

Als unmittelbare Übertragung kommen die im Anschluß an die Impfung mit lebensfähigen Milzbranderreger gelegentlich beobachteten Fälle von Impfmilzbrand in Betracht. Es sind daher Bedenken erhoben worden, daß mit der Impfung eine gewisse Gefahr für die Weiterverbreitung des Milzbrandes besteht. Zuzugeben ist, daß Todesfälle im Gefolge der Impfung sowohl bei der rein aktiven, als auch bei der passiv-aktiven Impfung vorkommen können. Die Durchführung der Impfungen im großen hat aber gezeigt, daß die Gefahr bei der aktiv-passiven Schutzimpfung (Serovakzination) äußerst gering ist. Die mit Kultur allein (Pasteursche Methode) geimpften Tiere können vorübergehend an Milzbrand erkranken und sind daher während der Schutzfrist als milzbrandverdächtig anzusehen. Der § 104 der Ausführungsbestimmungen des Bundesrats zum Reichsviehseuchengesetze bestimmt daher, daß mit ansteckungsfähigen Erregern des Milzbrandes geimpfte Tiere während einer Woche nach der Impfung nur mit polizeilicher Genehmigung ausgeführt oder, abgesehen von Notfällen, geschlachtet werden dürfen. Von verschiedenen Seiten ist ferner gegen die Impfungen der Einwand erhoben, daß durch unvorsichtiges Umgehen mit den zur Impfung gebrauchten Kulturen eine gewisse Gefahr für Menschen und Tiere besteht, einerseits, daß der die Impfung ausführende Tierarzt sich verletzen und infizieren kann, andererseits, daß durch Verschütten der Milzbrandkultur ein Milzbrandherd geschaffen werden kann. Von dem

die Impfungen ausführenden Tierarzt kann vermöge seines Wissens und seiner Ausbildung jedoch verlangt werden, daß er die immerhin nicht ungefährliche Manipulation mit der nötigen Sorgfalt ausführt. Die Gefahr, daß durch Verschütten von Kulturen eine Verbreitung des Milzbrandes begünstigt wird, ist nicht als besonders groß anzusehen, weil dagegen sprechen 1. die in der Praxis gemachten Beobachtungen, 2. das biologische Verhalten der abgeschwächten Milzbrandbazillen, die unter gewöhnlichen Verhältnissen immer wieder nur abgeschwächte Bazillen bilden (Burow).

Die Verbreitung des Milzbrandes durch die Ausscheidungen kranker Tiere ist erwiesen. Bei der septikämischen Form werden Milzbrandbazillen mit dem Harn und mit dem Kot sowie auch mit dem Speichel (Arntz) ausgeschieden. An lokalem Milzbrand erkrankte Schweine, die im Darm Milzbrandgeschwüre beherbergen, scheiden mit dem Kot Milzbrandbazillen aus und sind als Milzbrandverbreiter anzusehen. Welche Bedeutung den anderen lokalen Milzbrandformen in dieser Hinsicht zukommt, bedarf weiterer Klärung. Auch die Frage, ob die Tiere latent an Milzbrand erkranken, ohne daß klinische Erscheinungen auftreten, dürfte weiter zu verfolgen sein. Sobernheim hat darauf hingewiesen, daß eine leichtere Form des Milzbrandes unter den Tieren viel häufiger vorkommt, als im allgemeinen angenommen wird. Auf diese Weise würden sich die sporadischen Milzbrandfälle so erklären lassen, daß nur die schweren, mit heftigen Krankheitserscheinungen verbundenen Fälle zur Beobachtung kommen, während die leichteren Erkrankungen, die vielleicht nur auf 1—2 Tage sich erstreckende Appetitlosigkeit und Mattigkeit zeigen, der Feststellung entgehen. Das latente Vorkommen von Milzbrand sowie die Frage, ob latent erkrankte Tiere virulente Bazillen ausscheiden, kann unter Umständen Bedeutung für die Verbreitung des Milzbrandes und die Erklärung der sporadisch auftretenden Erkrankungen haben. Dabei ist zu berücksichtigen inwieweit gesunde Tiere, ohne an Milzbrand zu erkranken, Milzbrandkeime beherbergen und ausscheiden. Die vorliegenden Versuche scheinen diese Anschauung zu bestätigen. Dalrymple hat festgestellt, daß die Milzbrandsporen im Magendarmkanal nicht zerstört werden. In den Fäzes wurden Milzbrandkeime beim Hund bis zum 6., bei der Katze bis zum 4., beim Schwein bis zum 5. Tage nach der Verfütterung der Sporen nachgewiesen; die Exkrete des Huhnes können Milzbrandkeime bis zu 48 Tagen nach der Verfütterung der Sporen enthalten. Nach Fütterung mit Fleisch von milzbrandkranken Tieren scheiden Hunde vom 4.—29. Tage nach der Fütterung Milzbrandbazillen aus (Kercelli). Füchse (Aasfresser), die an oberflächlich verscharrten Milzbrandkadavern gefressen haben, vermögen, wenn sie älteres bereits sporenhaltiges Milzbrandmaterial aufgenommen haben, mit ihrem Kot Milzbrandkeime auf weite Entfernungen zu verschleppen (Mollet). Schließlich können Ratten vermöge ihrer relativen Widerstandsfähigkeit gegenüber Milzbrand als Bazillenträger in Betracht kommen, da in ihren Exkreten Milzbrandkeime nach Fütterung nachweisbar sind (Mießner und Lütje, Zwick). Außer diesen Versuchsbeispielen ist ferner die Feststellung bedeutsam, daß gesunde Schweine, die nach Verabreichung von milzbrandsporenhaltigen Futtermitteln meist nur vereinzelt oder nicht erkranken, mit dem Kot Milzbrandkeime ausscheiden können. Diese Beispiele zeigen, daß die Frage der Bazillenträger auch bei der Verbreitung des Milzbrandes Berücksichtigung verdient.

Was die Übertragung durch Zwischenträger anbelangt, so kann in Gegenden, wo die Beseitigung der Milzbrandkadaver nicht geregelt ist, gelegentlich eine Verbreitung durch Raubvögel (Bussarde, Krähen), die von an Milzbrand verendeten Tieren gefressen haben, durch die Füße und Schnäbel erfolgen (Dalrymple), nicht jedoch durch den Kot (Darling und Bates). Für Länder mit gesetzlich geregelter Kadaverbeseitigung kommt diese Art der Verbreitung aber kaum in Frage. Dagegen ist in Einzelfällen eine unmittelbare Übertragung von Tier zu Tier durch blutsaugende Insekten nicht ausgeschlossen. An kleinen und großen Versuchstieren ausgeführte Versuche haben gezeigt, daß auf diese Weise Milzbrand durch einheimische Fliegen (*Stomoxys calcitrans*), die an offenen Milzbrankadavern gesaugt haben, durch den Stich auf andere Tiere unmittelbar übertragen werden kann. (Schuberg und Kuhn, Schuberg und Böing). Derartige Fliegen waren bis zu 2 Stunden nach dem Saugakt infektionstüchtig. Beim Menschen sind Milzbrandinfektionen durch Insektenstiche mehrfach beobachtet worden. J. Koch hat einen tödlich verlaufenen Fall beim Menschen eingehend verfolgt, der beim Vorbeigehen an einer Stelle, wo eine an Milzbrand gefallene Kuh unverscharrt liegen geblieben war, von einer Anzahl der auf dem Kadaver schmarotzenden Stechfliegen gestochen wurde. Ferner sind Angaben über die Übertragung durch den Stich der Schaflausfliege (*Melophagus ovinus*) von Schaf zu Schaf (Bongert), von Tabanusarten, durch *Haematobia irritans* und Stechmücken gemacht worden. Beachtenswert ist, daß die flügellosen Fliegen (*Melophagus*) nur innerhalb einer Herde, die Fliegen mit gut entwickelten Flügeln (*Stomoxys*) hingegen eine Verschleppung auf weitere Entfernungen (bis zu 2 km) bewirken können. Wenn die Verbreitung des Milzbrandes durch stechende Insekten auch nicht zu bezweifeln ist, so wird diese Art der Übertragung in Ländern mit einer ordnungsmäßigen Kadaverbeseitigung seltener vorkommen als in den großen ausländischen Weidegebieten (Mitzmain, Wolfhügel).

Der Milzbrand des Menschen ist fast ausschließlich eine Erkrankung bestimmter Berufsstände, die mit der Pflege von Tieren, mit der Beseitigung von Tierkadavern oder mit dem Handel und der Verarbeitung von tierischen Produkten zu tun haben. In der Regel kommen nur Einzelerkrankungen vor, während gehäuft auftretende Fälle, die gleichzeitig an demselben Ort beobachtet werden und auf eine gemeinsame Entstehungsursache zurückzuführen sind, zu den Seltenheiten gehören. Der Rückgang der Milzbranderkrankungen während der Kriegszeit, bedingt durch Unterbindung der Zufuhren aus dem Auslande, hat den einwandfreien zahlenmäßigen Beweis erbracht, daß die Milzbrandverbreitung im Deutschen Reiche vom Handel und Verkehr mit dem Auslande, in erster Linie von der Einfuhr tierischer Rohstoffe, namentlich von Häuten und Fellen sowie Tierhaaren abhängig ist. Nachweislich der amtlichen Mitteilungen betreffen die Erkrankungen, die auf Berührung mit milzbrandkranken Tieren zurückzuführen sind, an erster Stelle Schlächter (Notschlachtungen), dann Personen aus den Kreisen der Landwirtschaft und des Viehhandels. Von den mit dem Handel und Verkehr sowie der Verarbeitung tierischer Rohstoffe beschäftigten Berufskreisen sind die Gerberei- und die Lederindustrie, dann der Fell- und Häutehandel sowie die Roßhaar- und Pinselindustrie besonders gefährdete Berufe.

Um die Entstehungsursachen von Milzbranderkrankungen bei Menschen besser als bisher kennen zu lernen und die Häufigkeit solcher Krankheitsfälle

festzustellen, ist vom 1. Januar 1910 ab eine fortlaufende Statistik der im Deutschen Reiche vorkommenden Erkrankungen und Todesfälle an Milzbrand zur Einführung gelangt. Hinsichtlich des Berufs sind in den Jahren 1912 bis 1919 nach den medizinisch-statistischen Mitteilungen des Kaiserlichen Gesundheitsamtes im Deutschen Reiche folgende Zahlen ermittelt worden (die Zahl der Todesfälle ist in Klammern angefügt).

Milzbrand und Beruf.

	1912	1913	1914	1915	1916	1917	1918	1919
Landwirtschaft,								
Viehhandel usw.	64 (7)	40 (4)	54 (11)	18 (2)	12 (1)	8 (1)	2 (1)	2
Schächter . . .	61 (6)	45 (1)	36 (4)	15 (2)	10	13 (4)	5 (2)	4
Fleischbeschauer .	—	3 (1)	1	—	—	1	—	—
Abdecker . . .	11 (1)	5	4	2	—	1 (1)	—	2 (1)
Tierärzte . . .	1	2	—	—	—	—	—	—
Fell- u. Häutehdl.	7 (4)	6 (2)	5 (2)	4 (2)	1 (1)	2 (1)	5	—
Gerberei, Leder-, Rauchwarenindust.	78 (4)	65 (9)	56 (10)	15 (3)	7	4	13 (3)	6 (1)
Haar- u. Borstenhdl.	—	2 (1)	1	—	—	—	—	—
Roßhaarspinnerei .	12 (1)	11 (2)	9 (2)	4 (1)	—	—	—	2
Bürsten- u. Pinsel- industrie . . .	10 (3)	3 (1)	6 (1)	2 (2)	—	1 (1)	—	1
Woll- u. Filzindust.	1	1	1	—	2 (1)	1	—	—
Darmverwertung, Leim- und Kunst- düngerfabrikation	—	—	2	1 (1)	1	—	—	—
Lumpensortiererei	1 (1)	3 (1)	—	—	—	—	—	—
Gütertransport	10 (5)	10 (6)	13 (5)	—	1 (1)	—	—	—
Ärzte, wissenschaft- liche Forscher .	—	—	1	1	—	—	—	—
Verschied. Berufe	4	2	5 (3)	2	1 (1)	1 (1)	—	1
Insgesamt . . .	260	198	194	64	35	32	25	18
hiervon Todesfälle	32=12,3%	28=14,2%	38=19,6%	13=20,3%	5=14,3%	9=28,1%	6=24%	2=11,1%

Nach den gesammelten Ergebnissen der Statistik über Milzbrandfälle bei Menschen für die Jahre 1910—1915 (Veröff. des Reichsgesundheitsamts 1917. S. 240) waren der Entstehungsursache nach zurückzuführen: auf Übertragung der Krankheit bei Berührungen mit Tieren, die mit Milzbrand behaftet waren, oder mit Fleisch solcher Tiere 1910: 49,5%, 1911: 56,3%, 1912: 47,4%, 1913: 44,6%, 1914: 43,6%, 1915: 43,9% der Fälle; auf den Handel und Verkehr mit milzbrandverdächtigen Stoffen tierischer Herkunft oder auf eine gewerbliche Bearbeitung dieser Stoffe 47,0%, 38,9%, 46,0%, 47,8%, 46,0%, 40,9% der Fälle. Unbekannt blieb die Ansteckungsquelle in 3,1%, 3,1%, 6,6%, 6,7%, 9,9%; 15,2% der Fälle. Nachweisbar oder wahrscheinlich infolge der beruflichen Beschäftigung war die Erkrankung aufgetreten bei 91,6%, 93,1%, 96,7%, 88,4%, 95,5%, 95,5% der Erkrankten. — Aus der für die Konferenz

des Internationalen Arbeitsamts in Genf 1921 vom Reichsgesundheitsamte angefertigter Zusammenstellung der gewerblichen Milzbrandfälle, die im Deutschen Reiche in den Jahren 1910—1919 festgestellt worden sind, geht hervor, daß in dem angegebenen zehnjährigen Zeitraum insgesamt 1357 Fälle von Milzbrand vorgekommen sind, die nachweisbar oder mit Wahrscheinlichkeit auf berufliche Beschäftigung zurückzuführen waren; 205 von diesen Erkrankungen haben zum Tode geführt.

Als Material, das die Milzbrandkeime übertragen kann, sind zu nennen: Häute und Felle (rohe Schaf- und Ziegenfelle, trockene ausländische Rohhäute, Werg und Hanf (Sisalhanf), Jute, Wolle, Lumpen, Tierhaare, Borsten, Düngemittel, Knochenmehl u. a. Diese Rohstoffe können sowohl beim Transport als auch bei der weiteren Verarbeitung Infektionen veranlassen. Eine in unkultivierten Ländern mögliche Art der Übertragung hat Gärtner beobachtet. Unter den Negeren auf der Insel Ukerewe (Deutsch-Ostafrika) wurde eine Milzbrandepidemie dadurch veranlaßt, daß die Eingeborenen die Häute an Milzbrand gefallener Rinder als Schlafstätte benutzt hatten. In neuerer Zeit ist darauf hingewiesen worden, daß in England und seinen Kolonien die sich häufenden Fälle von Hautmilzbrand durch Gebrauch infizierter Rasierpinsel veranlaßt werden. Aber nicht nur die Haare, Felle und Häute der an Milzbrand erkrankten und verendeten Tieren, sondern auch die Felle usw. gesunder Tiere können Infektionsträger sein (Gegenbauer). Dies haben erstens die Befunde von Milzbrandsporen auf normal aussehenden Häuten und Fellen und zweitens die Tierversuche Gegenbauers gezeigt, der feststellte, daß empfängliche Tiere auf ihren Haaren Milzbrandkeime beherbergen können, ohne hierdurch mit Milzbrand infiziert zu werden. Die Felle und Häute solcher gesunder und gesundbleibender Tiere können bei der Verbreitung des Milzbrandes eine um so bedeutungsvollere Rolle spielen, da schon bei einer Temperatur von 20° C eine Vermehrung der Milzbrandsporen auf feuchten Ziegenhaaren erfolgt, wobei die Gegenwart des hygroskopisch gebundenen Wassers genügt.

Hinsichtlich der Übertragung des Milzbrandes durch den Fleischgenuß ist als festgestellt anzusehen, daß der Milzbrand nicht so leicht auf diese Weise auf Menschen zu übertragen ist wie früher angenommen wurde. Durch neuere Beobachtungen ist vielfältig bestätigt worden, daß bei Notschlachtungen milzbrandkranker Tiere die zuweilen nach Hunderten zählenden Konsumenten gesund bleiben, während Schlächter, die sich bei der Schlachtung verletzt haben, an Milzbrand erkranken (von Ostertag). Dies ist damit zu erklären, daß die Milzbrandbazillen im Fleische und bei der üblichen Aufbewahrung an kühlen Orten keine Sporen bilden. Die sporenfreien Bazillen werden aber durch den Magensaft abgetötet. Der alimentären Übertragung mit Fleisch von milzbrandkranken Tieren kommt danach nur geringe Bedeutung zu. Einen besonders lehrreichen Fall, der die Unschädlichkeit des Fleisches von milzbrandkranken Tieren dargetan hat, hat von Ostertag berichtet. In einem schweizerischen Dorfe erkrankte von 300—400 Personen, die von dem Fleisch eines milzbrandkranken Rindes genossen hatten, nur eine, nämlich eine Frau, die sich bei der Zerlegung des Kopfes des Rindes eine Verletzung am Vorarm zugezogen hatte. Durch ungeeignete Aufbewahrung des Fleisches (hohe Außentemperatur, schlecht gelüftete Räume) vermögen sich aber Sporen auf der Oberfläche der enthäuteten Tiere zu bilden, die unter Umständen zu

einer Darminfektion Veranlassung geben können. Dasselbe gilt für Fleischdauerwaren (Wurst), namentlich solchen unbekannter Herkunft, weil bei der Trocknung dieser Waren Sporenbildung eintritt. Obschon das Fleisch von milzbrandkranken Tieren in der Regel beim Genusse nicht schädlich wirkt, muß es sowohl nach den Vorschriften des Viehseuchengesetzes als auch nach den Ausführungsbestimmungen zum Fleischbeschaugesetz als ein untaugliches (gesundheitsgefährliches) Nahrungsmittel behandelt werden. Denn einerseits ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß auch nur bazillenhaltiges Fleisch bei Verletzungen der Mund- und Rachenhöhle des Konsumenten Infektionen hervorrufen kann. Andererseits ist aber zu bedenken, daß auf der Fleischoberfläche unter besonders günstigen Verhältnissen Sporenbildung eintreten kann. Die Hauptgefährlichkeit des milzbrandigen Fleisches ist aber darin zu suchen, daß das bloße Hantieren mit ihm, z. B. bei der Zerlegung, infektiös wirken kann, wenn die zerlegende Person sich verletzt oder Verletzungen an den Händen besitzt. Zahlenmäßig wird dies durch die statistischen Angaben bestätigt, die eine starke Beteiligung der Schlächter und Abdecker an der Milzbrand-erkrankung ergeben. Im Deutschen Reiche befanden sich in den ersten 25 Jahren seit Einführung der Viehseuchenstatistik (1886—1910) unter den 2458 an Milzbrand erkrankten Menschen nicht weniger als 696 Fleischer und Abdecker

7. Bekämpfung des Milzbrandes.

Die Bekämpfung des Milzbrandes hat in erster Linie in der gründlichen unschädlichen Beseitigung der Milzbrandkadaver zu bestehen. Ist die Milzbranderkrankung bei Tieren festgestellt, so ist das Kadaver auf Grund der Bestimmungen des Reichsviehseuchengesetzes vom 26. Juni 1909 und der Ausführungsbestimmungen des Bundesrats hierzu vom 7. Dezember 1911 unschädlich zu beseitigen. Zur Verhütung der Verschleppung der Milzbrandkeime ist bestimmt, daß die Öffnung der Kadaver ohne polizeiliche Erlaubnis nur von Tierärzten vorgenommen werden darf. Das Abhäuten der Kadaver ist verboten. Diese Maßnahmen bezwecken, die Verbreitung der Milzbrandbazillen und die Sporenbildung, die im uneröffneten Kadaver nicht vor sich geht, möglichst hintanzuhalten. Die unschädliche Beseitigung der Kadaver und Kadaverteile kann erfolgen durch Kochen oder Dämpfen bis zum Zerfalle der Weichteile, durch trockene Destillation, durch Behandlung auf chemischem Wege bis zur Auflösung der Weichteile, durch Verbrennen bis zur Asche. Die Kadaverbeseitigung geschieht heute in der Regel in Kadaververnichtungsanstalten auf thermischem Wege in besonderen Apparaten. Im Interesse der Milzbrandbekämpfung ist es gelegen, wenn die Kadaververnichtung möglichst in Großbetrieben zentralisiert wird, weil hierdurch eine strengere veterinärpolizeiliche Überwachung gewährleistet ist. Das Verarbeiten der Milzbrandkadaver in den kleineren Abdeckereien bietet eine nur geringe Sicherheit, da durch unsachgemäßes Arbeiten und Unvorsichtigkeit eine Verstreuung der Milzbrandkeime und gegebenenfalls auch eine nachträgliche Verunreinigung der gewonnenen Produkte nicht ausgeschlossen ist. Das hygienisch zweckmäßigste Verfahren der Vernichtung der Milzbrandkadaver ist selbstverständlich das restlose Verbrennen der möglichst unzerlegten Kadaver. Die Abdeckereien sollten daher grundsätzlich auch mit Verbrennungsöfen ausgerüstet sein. Von der Beseitigung

durch restloses Verbrennen wird aber bedauerlicherweise nur wenig Gebrauch gemacht, da auf die Gewinnung von Tierkörperprodukten (Kadavermehl) noch zu viel Wert gelegt wird. Im Interesse der Seuchenbekämpfung ist es nicht gelegen, wenn die Kadaververnichtungsanlagen reine Erwerbsinstitute sind, da der Unternehmer dann zu leicht verleitet wird, zwecks Erzielung größerer Gewinne die seuchenpolizeilichen Maßnahmen weniger streng innezuhalten. Im Interesse der Veterinär- und Sanitätspolizei ist daher die Forderung dringend zu unterstützen, daß die Kadaververnichtungsanstalten als Wohlfahrtsinstitute betrieben werden. Falls die thermische Beseitigung der Milzbrandkadaver nach Lage der Verhältnisse nicht durchführbar ist, so ist das Vergraben der Kadaver unter besonderen Umständen zugelassen. Hierzu sind trockene hoch gelegene Stellen in genügender Entfernung von menschlichen Wohnungen, Viehställen, Brunnen, Gewässern, Weideplätzen und öffentlichen Wegen auszuwählen. Weiter bestimmen die gesetzlichen Vorschriften, daß humushaltige Böden, Lehm- und Tonböden, quellenreiche Gelände, zur Ausbeutung bestimmte oder geeignete Kies- und Sandlager sowie Plätze, an denen das Grundwasser nicht mindestens 2 m unter dem Erdboden steht, wenn dies nach den örtlichen Verhältnissen möglich ist, zu vermeiden sind. Das Beweiden der einzufriedigenden Vergrabungsplätze, die Verwendung der dort wachsenden Pflanzen als Viehfutter oder Streu sowie Lagerung von Viehfutter oder Streu auf solchen Plätzen sind verboten. Die erforderlichen Gräber sind so tief anzulegen, daß die Oberfläche der Kadaver von einer mindestens 1 m starken Erdschicht bedeckt ist. Das unter besonderen Verhältnissen zugelassene Verscharren ist als ein zur Beseitigung der Milzbrandkadaver geeignetes Verfahren nicht anzusehen, weil sich die Sporen in der Tierleiche und in den Gräbern jahrelang virulent erhalten. Klimmer hat darauf aufmerksam gemacht, daß bei tiefem Stande des Grundwassers, z. B. im Herbst, auf sonst sumpfigen Boden die oberen Erdschichten frei werden; die etwa vorhandenen Milzbrandsporen können dann bei Sauerstoffzutritt auskeimen und danach neue Sporen bilden. Zum Wegschaffen der Kadaver und Kadaverteile sollen möglichst nur solche Fahrzeuge oder Behältnisse verwendet werden, die für Blut und tierische Abgänge undurchlässig sind; auch sind die Kadaver oder Kadaverteile so dicht zuzudecken, daß sie für Fliegen unzugänglich sind. Ebenso wie für Kadaver sind auch die Kadaverteile, Milch, Haare, Wolle milzbrandkranker oder der Seuche verdächtiger Tiere unschädlich zu beseitigen. Eine besondere Behandlung ist zugelassen für Fleisch, das nur oberflächlich mit Milzbrandkeimen verunreinigt ist, wie dies durch Schlachtgeräte geschehen kann, die zur Schlachtung milzbrandkranker Tiere gedient haben. Derartiges Fleisch, das mit milzbrandkranken Tieren in Berührung gekommen ist, von milzbrandkranken Tieren aber nicht herrührt, kann durch Dampfsterilisation tauglich gemacht werden. Lassen sich diese Maßnahmen aber nicht durchaus zuverlässig ausführen, so wird stets eine unschädliche Beseitigung eintreten müssen (von Ostertag).

Die bei Feststellung von Milzbrand vorgeschriebene Desinfektion hat zu erfolgen mit der Maßgabe, daß vor der Reinigung eine vorläufige Desinfektion stattzufinden hat. Als Desinfektionsmittel sind Chlorkalk, dicke und dünne Chlorkalkmilch, Sublimatlösung und Formaldehydlösung anzuwenden. Die Desinfektion hat in der Regel den Standplatz der Tiere, im Falle eines gehäuften Auftretens bestimmte Abteilungen des Stalles oder den ganzen Stall sowie alle

Gegenstände zu umfassen, die mit milzbrandkranken oder der Seuche verdächtigen Tieren in Berührung gekommen sind, oder von denen sonst anzunehmen ist, daß sie den Ansteckungsstoff des Milzbrandes enthalten. Zur Desinfektion der Stalljauche, in der die Sporen auch nach monatelangem Liegen nicht abgetötet sind, ist am besten Kalkmilch geeignet, nicht aber etwa Säuren, da hierdurch die Alkaleszenz der Jauche vermindert wird (G. Roth). Auch Personen, die mit milzbrandkranken Tieren oder mit deren Kadaver oder Kadaverteilen in Berührung gekommen sind, haben sich zu desinfizieren. Die Bekämpfung des Milzbrandes auf Weiden bietet besondere Schwierigkeiten, da sich eine Desinfektion der infizierten Erde praktisch nicht durchführen läßt. Zur Vorbeuge kann nach den gesetzlichen Bestimmungen die Benutzung milzbrandverseuchter Weideflächen, ferner die gemeinschaftliche Benutzung verseuchter Brunnen, Tränken und Schwemmen durch Tiere, die für Milzbrand empfänglich sind, verboten werden. Unter Umständen läßt sich eine bestehende örtliche Gefahr durch eine mehrere Meter hohe Aufschüttung von Schutt und Erde beseitigen. Die Gefährlichkeit der Milzbranddistrikte ist durch eine sachgemäße Bodenmelioration zu vermindern. In besonders heimgesuchten Gegenden ist durch Drainage und Kultivierung eine Abnahme der Milzbrandverseuchung erreicht worden.

Zur Verhütung der Gefahr, die durch milzbrandkranke Tiere den Tierbeständen und auch den Menschen droht, sind besondere gesetzliche Bestimmungen durch die Ausführungsvorschriften zum Viehseuchengesetze erlassen über die Absonderung der milzbrandkranken oder der Seuche verdächtigen Tiere, über deren Überwachung, über das Verbot der Schlachtung und der Vornahme von Heilversuchen durch Laien, sowie besonders über die Gefährlichkeit der Seuche für Menschen. Die beamteten Organe haben den Tierbesitzer über die Empfänglichkeit des Menschen für Milzbrand, über die gefährlichen Folgen des unvorsichtigen Umgehens mit solchen Tieren und der Benutzung ihrer Erzeugnisse sowie über die beim Umgehen mit milzbrandkranken Tieren zu beobachtenden Vorsichtsmaßregeln in geeigneter Weise zu belehren. Weiter ist bestimmt, daß für milzbrandkranke Tiere tunlichst eigene Tierpfleger zu bestellen sind und daß Räumlichkeiten, in denen sich solche Tiere befinden, abgesehen von Notfällen, nur von den mit der Pflege und Beaufsichtigung der Tiere betrauten Personen betreten werden dürfen. Personen, die Verletzungen an den Händen oder an anderen unbedeckten Körperteilen haben, dürfen zur Wartung milzbrandkranker Tiere nicht verwendet werden.

Futtermittel, die Milzbrandkeime enthalten oder bei denen der begründete Verdacht vorliegt, daß dies der Fall ist, sind durch Dämpfen in geeigneten Apparaten oder durch ein anderes ausreichendes Erhitzungsverfahren zu desinfizieren. Falls dies nicht möglich ist, sind Futter- und Streuvorräte zu verbrennen oder zu vergraben. Unter Umständen ist mit behördlicher Genehmigung zugelassen, die Vorräte an Tiere zu verfüttern, die der Schutzimpfung gegen Milzbrand unterzogen worden sind. Die Frage der Unschädlichmachung etwaiger Milzbrandkeime in Futtermitteln hat mit Bezug auf den Schweinemilzbrand besondere Wichtigkeit erlangt. Um den neben Verfälschungen nicht unbeträchtlichen gesundheitlichen Verunreinigungen der Futtermittel vorzubeugen, ist es daher begreiflich, daß der Ruf nach Erlaß eines Futtermittelgesetzes laut geworden ist, ähnlich wie solche in Belgien, England und Frankreich bestehen. Um ein ähnliches Auftreten des Milzbrandes wie in den Jahren

vor dem Kriege zu verhindern, ist die baldige Schaffung eines Futtermittelgesetzes eine Dringlichkeitssache von besonderer Bedeutung (Nevermann, Reimers, Schütt). Denn mit der Wiederkehr des Milzbrandes ist bestimmt zu rechnen, sobald die Einfuhr der ausländischen Futtermittel, namentlich des Knochenmehls, wieder einsetzt. Der sicherste Weg ist das Einfuhrverbot, der aber für Deutschland bei seinem jetzigen Mangel an Kraftfuttermitteln nicht gangbar ist. Ein weiterer Weg ist der, die ausländischen Futtermittel unmittelbar nach der Einfuhr durch hohe Hitzegrade keimfrei zu machen. Ein dritter Weg, der unsicherste jedoch, wäre eine bakteriologische Untersuchung an bestimmten Einfuhrstellen. Besonders wichtig ist die Feststellung, daß in vielen Fällen der Gehalt des Fischmehls an Milzbrandkeimen auf Mischungen und Verfälschungen zurückzuführen ist, die erst in Deutschland vorgenommen werden. Das englische und norwegische Fischmehl soll zur Zeit der Einfuhr in der Regel frei von Milzbrandkeimen sein (Nevermann). Alle diese Umstände dürften die Notwendigkeit eines Futtermittelgesetzes beweisen. Beiläufig sei erwähnt, daß die Vereinigten Staaten von Nordamerika die Einfuhr von Knochenmehl vorläufig überhaupt verboten haben. Strenge Einfuhrvorschriften hat Neu-Seeland gegenüber indischem Knochenmehl erlassen (Wehrle). Danach müssen die zur Verarbeitung bestimmten Knochen, die zum großen Teil von an Seuchen verendeten Tieren stammen, mindestens 3 Stunden durch Einwirkung überhitzten Dampfes (138° C) und das Knochenmehl selbst während mindestens 2 Stunden bei 131° C Dampfspannung sterilisiert werden. Das Knochenmehl darf weder während der Fabrikation noch während des Transportes mit nichtsterilisiertem Knochenmehl in Berührung kommen und in der zur Ausfuhr nach Neu-Seeland zugelassenen Fabrik darf nichtsterilisiertes Knochenmehl überhaupt nicht hergestellt werden. Besondere Inspektoren kontrollieren die Fabrikation; das Knochenmehl wird bakteriologisch und durch den Tierversuch auf sein Freisein von Milzbrandkeimen untersucht. Nur neue Jutesäcke dürfen zur Aufnahme des sterilisierten Knochenmehls verwendet werden. Zeugnisse über Ursprung und Unschädlichkeit müssen vorgelegt werden. Auch Österreich-Ungarn hat vor dem Kriege Konsulatsbescheinigungen über die Herkunft und die Ungefährlichkeit gefordert, so daß nach diesen Staaten überhaupt kein unsterilisiertes Knochenmehl mehr eingeführt wurde. Zur Unterscheidung von sterilisiertem und nicht sterilisiertem Knochenmehl hat Polenske ein Verfahren ausgearbeitet, das auf dem Nachweis von Eiweiß in dem mit kaltem Wasser hergestellten Auslaugungsflüssigkeiten beruht.

In veterinärpolizeilicher und hygienischer Beziehung ist der Milzbrandbekämpfung in den Abdeckereien und Schlachtstätten eine erhöhte Aufmerksamkeit zu schenken, damit alle irgendwie durchführbaren Maßnahmen getroffen werden, um namentlich auch bei Notschlachtungen eine Verbreitung des infektiösen Materials (Blut, Borsten, Tierhaare usw.) zu verhüten. In praktischer Hinsicht ist das Bedürfnis hervorgetreten, die in solchen Betrieben tätigen Personen mit den Hauptmerkmalen des Milzbrandes vertraut zu machen, damit sie sich selbst vor Infektionen besser schützen und vornehmlich im Interesse der frühzeitigen Ermittlung der Verdachtsfälle zur Vermeidung der Verunreinigung der Schlachtstätte mit milzbrandigen Produkten tätig sind. Diese Belehrungen haben sich äußerst nutzbringend erwiesen (Glage). Auf die unschädliche Beseitigung der Abfälle der Schlächtereien und vor allem der

Abdeckereien ist besondere Sorgfalt zu verwenden. Die Einrichtung und der Betrieb der Abdeckereien ist auf Grund der zum Reichsviehseuchengesetze erlassenen Ausführungsvorschriften besonderen Bestimmungen unterworfen und der Aufsicht der beamteten Tierärzte unterstellt. Zur Aufnahme der flüssigen Abgänge und des Spülwassers muß eine wasserdichte und gut abgedeckte Sammelgrube mit wasserdichter Zuleitung vorhanden sein; die Umgebung der Sammelgrube ist im Umfang von mindestens 3 m mit einem undurchlässigen Boden zu versehen. Der Inhalt der Sammelgrube ist nach den für die Desinfektion von Jauche angegebenen Verfahren zu desinfizieren, nach Bedarf zu entleeren und nach näherer behördlicher Bestimmung wegzuschaffen. Vorschriften über die Behandlung des Abflußwassers aus den Abdeckereien bleiben vorbehalten.

Die in wirtschaftlichen Sinne sehr zweckmäßige Maßnahme, daß der Staat die an Milzbrand gefallenen Tiere entschädigt, ist häufig der Grund, daß die Tierhalter der systematisch durchgeführten Milzbrandbekämpfung nicht das notwendige Interesse entgegenbringen. Vielleicht wäre bei einer Neubearbeitung der für Milzbrand bestehenden Entschädigungsvorschriften eine Änderung in der Richtung angezeigt, daß der Staat die ihm durch die Zahlungen von Entschädigungen alljährlich erwachsenden bedeutenden Kosten dadurch zu verringern sucht, daß von Heilimpfungen und in endemischen Milzbrandgebieten mehr von den Not- und Schutzimpfungen auf Staatskosten Gebrauch gemacht wird. Für derartige im Interesse des Staates auszuführende Impfungen müßte vorgeschrieben werden, daß nur staatlich geprüfte Impfstoffe verwendet werden.

Von den gewerblichen Betrieben, die einer besonderen Milzbrandgefahr ausgesetzt sind, steht die Fell- und Häuteindustrie an erster Stelle. Seit 1910 ist jedoch ein Rückgang der Erkrankungsfälle in diesen Gewerben festzustellen, wozu die neuen Unfallverhütungsvorschriften sowie die Belehrungen, die von der Lederindustrie-Berufsgenossenschaft herausgegeben worden sind, wesentlich beigetragen haben (Abelsdorff). Aus den statistischen Ergebnissen des Reichsgesundheitsamtes (Veröffentl. des Reichsgesundheitsamtes 1917, S. 240) ist zu ersehen, von welcher Art von Häuten und Fellen den Gerbereiarbeitern hauptsächlich eine Milzbrandgefahr droht. Von den in den Jahren 1910—1915 aus Gerbereien gemeldeten gewerblichen Milzbranderkrankungen konnte in 362 Milzbrandfällen die Art der Häute und Felle, auf die die Ansteckung zurückzuführen war, ermittelt werden. Die Häute und Felle waren ausländischer Herkunft in 349 Fällen (96,4%), hingegen inländischer Herkunft nur in 13 Fällen (3,6%). Beim inländischen Material sind in größerer Zahl (9 Fälle) Erkrankungen nur von Schaf- und Ziegenfellen ausgegangen. In 186 Fällen (51,4%) hatten Rinderhäute und in 172 Fällen (47,5%) Schaf- oder Ziegenfelle den Milzbrand übertragen, während Roßhäute hierfür höchstens in 4 Fällen (1,1%) in Betracht gekommen sind. Es sind demnach als eigentlich gefährlich nur Rinderhäute sowie Schaf- und Ziegenfelle anzusehen. Von den 362 Erkrankungen aus Gerbereien waren ferner 344 (95%) auf Häute und Felle zurückzuführen, die durch Trocknung haltbar gemacht waren. Nur in 18 Fällen (5%) war die Ansteckung von gesalzene Häuten und Fellen ausgegangen. Es läßt sich also ungefähr folgende Stufenleiter für die Milzbrandgefährlichkeit der Häute und Felle in den Gerbereien aufstellen (beginnend mit den am wenigsten gefährlichen): inländische frische, gesalzene oder getrocknete Roß- und Rinderhäute, inländische Schaf- und Ziegenfelle — ausländische trockene Roßhäute,

ausländische trockene Rinderhäute, ausländische Schaf- und Ziegenfelle. Das gefährlichste Material in den Gerbereien bilden demnach die ausländischen Schaf- und Ziegenfelle und die ausländischen trockenen Rinderhäute. Von 301 in den Jahren 1911—1920 bei der Lederindustrie-Berufsgenossenschaft gemeldeten Milzbrandfällen entfielen 157 (52%) auf die Verarbeitung von Schaf- und Ziegenfellen gegenüber 144 Fällen (48%) in Gerbereien, in denen Rinder- und Wildhäute verarbeitet wurden. Die Gefährlichkeit der einzelnen Handelsqualitäten ist sehr verschieden, je nachdem es sich um erstklassige Ware von gesunden Schlachtieren (Slaughtereds, Sanos) oder um Häute von gefallenem Tieren (Deeds; Desecchos) oder um Ausschußware (Rejections, Inversibles) handelt. Die Häute gefallener Tiere und die minderwertigen Sorten sind infolgedessen als besonders gefährlich zu bezeichnen. Auf Grund langjähriger Erfahrungen haben Häute aus Ostindien und China in hohem Grade als verdächtig zu gelten. Die Milzbrandgefährlichkeit, die den aus Asien stammenden Rohstoffen anhaftet, ist durch bakteriologische Untersuchung der in Liverpool anlangenden Auslandsprodukte bewiesen worden. Von 141 als milzbrandverdächtig bezeichneten tierischen Rohstoffen fiel die bakteriologische Untersuchung bei 21% der Proben positiv aus (29% Häute und Felle, 22% Wolle, 21% Haare, 7% Knochen), wobei festgestellt wurde, daß die meisten der milzbrandhaltigen Rohstoffe aus Singapore stammen.

Hinsichtlich der Ansteckungsgefahr im Betriebe liegen aus den Jahren 1910—1915 ebenfalls statistische Angaben vor. Von 285 (74,4%) der im Betracht kommenden 383 Erkrankten ließ sich diese Frage beantworten. Von jenen 285 Personen hatten sich 253 (88,4%) die Krankheit zugezogen beim Hantieren mit Häuten und Fellen, denen das Haar oder die Wolle noch anhaftete, 19 (7%) beim Entfleischen, Spalten oder Beizen bereits enthaarter Felle oder Häute, 6 (2,1%) beim Hantieren mit fertig gegerbten Häuten, 5 (1,8%) beim Hantieren mit den beim Abschaben der Haut oder Felle ausgefallenen Haar- oder Wollemassen, endlich je 1 (je 0,4%) beim Hantieren mit gebrauchter Lohe oder mit gebrauchtem Packmaterial. Hieraus geht hervor, daß die Milzbrandgefahr in den Gerbereien sich hauptsächlich an diejenigen Einrichtungen knüpft, die den Arbeiter mit noch nicht enthaarten Fellen und Häuten in Berührung bringen. Aus den von Rebentisch in Offenbach, einem der Hauptorte der deutschen Gerbereiindustrie, über Jahre hinaus genau verfolgten Feststellungen hat sich ergeben, daß ein Teil der Ansteckungen auf dem Rohlager erfolgt war, die überwiegende Zahl aber in der Weiche, im Äscherraum und in der Wasserwerkstatt; bei der weiteren Verarbeitung der Felle, im Glättraum, im Walkraum, in der Zurichterei und in der Haarwäscherei sind in Offenbach Erkrankungen, soweit bekannt, nicht vorgekommen.

Die Bekämpfung der Milzbrandgefahr in der Lederindustrie hat in der strengen Durchführung aller nur irgend möglichen Schutzmaßnahmen und darin zu bestehen, daß die zur Verarbeitung kommenden Häute und Felle mittels einer zuverlässigen Desinfektionsmethode von Milzbrandkeimen befreit werden. Für die persönliche Prophylaxe sind die in den besonderen Unfallverhütungsvorschriften der Lederindustrie-Berufsgenossenschaft für den Verkehr mit ausländischen trockenen Häuten und Fellen festgelegten Bestimmungen maßgebend. Die wichtigste Schutzmaßnahme ist und bleibt der Selbstschutz, den sich jeder Arbeiter durch Vorsicht und Selbsterziehung verschaffen kann.

Zum Zwecke des Schutzes der Arbeiter haben diese besondere Kleidung und Respiratoren zu tragen. Arbeiter, die Wunden an den Händen haben, sind zum Hantieren mit ausländischen Häuten und Fellen nicht zuzulassen. Die Lagerplätze sollen entfernt von Ortschaften sein und dürfen gleichzeitig nicht zur Aufbewahrung von Futter dienen. Die Ballen und Häute sind zur Vermeidung von Staubentwicklung beim Öffnen, Sortieren, Einpacken, Verladen, Verarbeiten zu befeuchten. Abfälle vom Packmaterial sind zu verbrennen. Darüber hinaus ist für die an den gefährlichsten Stellen in den Betrieben (Rohhäutelager, Weichgruben, Kalkwerkstätte) beschäftigten Arbeiter zu fordern: Ausstattung der Waschvorrichtungen mit Nagelbürsten, getrennte Aufbewahrung der Straßenkleidung und der Arbeitskleidung (Borgmann).

Hinsichtlich der als besonders gefährlich erkannten Wildhäute ist das Verbot der Einfuhr von ausländischen Wildhäuten in Erwägung gezogen worden, da nach § 6 des Reichsviehseuchengesetzes die Einfuhr von Gegenständen jeder Art verboten ist, von denen nach den Umständen des Falles anzunehmen ist, daß sie Träger des Ansteckungsstoffes sind. Es müssen aber in jedem einzelnen Falle Umstände vorliegen, die geeignet sind, die Annahme zu begründen, daß Gegenstände, um die es sich handelt, tatsächlich mit Ansteckungsstoffen behaftet sind. Jedoch kann auf Grund des § 7 des Viehseuchengesetzes von seiten des Reiches zum Schutze gegen die Gefahr der Einschleppung von übertragbaren Seuchen der Haustiere aus dem Auslande die Einfuhr von ausländischen Häuten und Fellen allgemein verboten oder beschränkt werden.

Die wichtigste Maßnahme zur Verhütung der Milzbrandgefahr in der Gerbereiindustrie hat darin zu bestehen, daß Desinfektionsmethoden zur Anwendung kommen, die einerseits die Milzbranderreger sicher abtöten, andererseits aber die Gerbfähigkeit der Häute und deren Brauchbarkeit für die weitere Verarbeitung nicht schädigen. Eine Desinfektion der Felle und Häute durch Wasserdampf oder Kochen ist von vornherein ausgeschlossen, weil das Material bei Einwirkung höherer Hitzegrade für die Weiterverarbeitung unbrauchbar wird. Es kann daher nur die Desinfektion mit chemischen Mitteln in Betracht kommen. Von den zahlreichen zur Desinfektion der Rohhäute empfohlenen Verfahren haben zwei in neuerer Zeit eine besondere Beachtung gefunden. Das Verfahren von Seymour - Jones und das Verfahren von Schattenfroh. Bei dem von Seymour - Jones mitgeteilten Verfahren soll eine genügende Desinfektion durch 24stündiges Einlegen der Häute und Felle in eine Mischung von Sublimat 1 : 5000 (0,02%) und 1% Ameisensäure mit nachfolgendem einstündigen Eintauchen in konzentrierte Kochsalzlösung erreicht werden. Dieses Verfahren ist von verschiedenen Seiten nachgeprüft worden, mit dem Ergebnis, daß die von Seymour - Jones angegebene Sublimatkonzentration innerhalb 24 Stunden Milzbrandsporen nicht abtötet und daß dieses Verfahren zur Desinfektion von getrockneten milzbrandsporenhaltigen Schaffellen und Großtierhäuten nicht genügend verlässlich ist (Hilgermann und Marmann, Sevcik). Nach Tilley wird aber bei einer Erhöhung des Sublimatgehaltes auf 1 : 2500 (0,04%) eine genügende Wirksamkeit erzielt, wenn die Haut nach der Desinfektion nicht mit Stoffen in Berührung kommt, die, wie das beim Weichen und Äschern der Häute mitverwendete Schwefelnatrium, die Wirkung des Sublimats aufheben. Auch Sevcik (Schnürer) hat festgestellt, daß die von Seymour - Jones angegebene Sublimatkonzentration nicht genügt, sondern daß zur sicheren Zer-

störung der Milzbrandkeime in Häuten und Fellen eine 0,2% Sublimat (1 : 500) und 1% Ameisensäure enthaltende Flüssigkeit angewendet werden muß. Nach Abt besteht jedoch bei Überschreitung der Sublimatkonzentration von 1 : 5000 die Gefahr, daß sich auf den Häuten Flecke von Schwefelquecksilber bilden. Bei Beibehaltung des Gehaltes an Sublimats 1 : 5000 sollen für Gerbereizwecke noch zufriedenstellende Ergebnisse zu erzielen sein, wenn der Ameisensäurezusatz auf 2‰ herabgesetzt wird. Die Herabsetzung der Sublimatwirkung bei der späteren Behandlung mit Schwefelnatrium soll sich auf die Weise vermeiden lassen, daß zur weiteren Behandlung der Häute bei der Haarlockerung Kalk oder Schwefelarsen verwendet werden. Von anderer Seite (Gegenbauer, Gegenbauer und Reichel) liegen größere Versuchsreihen vor, die ergeben haben, daß durch das Verfahren von Seymour-Jones auch bei Erhöhung der Sublimatkonzentration innerhalb des praktisch in Frage kommenden Ausmaßes eine ausreichende Desinfektion milzbrandiger Häute und Felle sich nicht erzielen läßt.

Das Verfahren von Schattenfroh benutzt als Desinfektionsflüssigkeit eine 2% Salzsäure und 10% Kochsalz enthaltende Pickelflüssigkeit. Bei 48stündiger Einwirkung wird in der Regel eine Abtötung der Milzbrandsporen erreicht (Abt, Tilley). Bei dicken getrockneten und entfetteten Schaffellen soll jedoch auch diese Methode in manchen Fällen nur eine wesentliche Keimverminderung, aber selbst bei 7tägiger Einwirkung keine vollständige Abtötung der Milzbrandsporen bewirken, während bei dünnen Fellen (Schaf, Ziege, Meerschweinchen, Kaninchen) eine Sterilisierung möglich ist (Sevcik). Diese abweichenden Ergebnisse von Sevcik bedürfen weiterer Nachprüfung, um festzustellen, ob die bei Schaf- und Ziegenfellen als bewährt gefundene Konzentrationen der Pickelbeize sich auch gegenüber trockenen Wildhäuten als zuverlässig erweist (Borgmann). Das Verfahren von Schattenfroh ist aber aus technischen Gründen nur bei den Häuten anwendbar, die gepickelt werden dürfen, also bei solchen, die zu weichen Ledersorten verarbeitet werden (Abt). Gegenbauer und Reichel, die das Pickelverfahren eingehend geprüft und weiter ausgebaut haben, halten diese Methode sowohl für unschädlich für die Häute als auch für vollkommen zuverlässig. Da bei der Behandlung von Häuten und Fellen mit Salzsäure-Kochsalzlösungen ein Teil der Salzsäure durch die Bestandteile der Haut der Lösung entzogen wird, wodurch schon kurze Zeit nach dem Einlegen die Salzsäure eine nicht unbeträchtliche Verminderung ihres Gehaltes erfährt (Hailer), ist die Mehrzugabe von 5% Salzsäure zur Pickelflüssigkeit, auf das Felltrockengewicht berechnet, notwendig. Die Behandlung der Felle und Häute mit 1- und 2%iger Salzsäure bei 40° C und mit 2%iger Salzsäure bei 20°, je mit einem Zusatz von 10% Kochsalz, hat sich als brauchbar erwiesen (Hailer). Nach Gegenbauer und Reichel ist ferner folgendes zu beachten. Zur sicheren Benetzung sind auf 1 kg Haut 10 Liter Desinfektionsflüssigkeit zu benutzen, in der die Häute gründlich eingeweicht werden müssen. Die Häute verbleiben in der auf 20—40° C gehaltenen Flüssigkeit etwa 40 Stunden. Eine mehr als dreimalige Verwendung der Pickelflüssigkeit ist nicht ratsam. Nach der Desinfektion kommen die Felle in eine etwa 2—3%ige Kristallsodalösung, worin sie eine halbe Stunde in Bewegung gehalten werden, daran anschließend werden sie gewässert und weiter verarbeitet. Das Verfahren von Schattenfroh bzw. die vervollkommnetere Methode von Gegenbauer und Reichel werden nach den bisherigen Erfahrungen hinsichtlich der Zuver-

lässigkeit der Desinfektionswirkung im allgemeinen günstig beurteilt (Hilgermann und Marmann, Moegle) und von verschiedener Seite als die gegenwärtig brauchbarste Methode beurteilt, wobei besonders zu berücksichtigen ist, daß eine merkliche Beeinträchtigung der Gerbfähigkeit des Leders nicht eintritt. Versuche in der Gerbereipraxis haben die Brauchbarkeit des Pickelverfahrens, abgesehen von gewissen Unbequemlichkeiten in der Durchführbarkeit, vollauf bestätigt (Borgmann). Der allgemeinen Einführung stehen jedoch die unverhältnismäßig hohen Kosten entgegen, so daß die Wirtschaftlichkeit des Verfahrens sehr in Frage gestellt ist. Unter Zugrundelegung der von Gegenbauer und Reichel gemachten Unkostenaufstellung hat Borgmann berechnet, daß die Desinfektion von durchschnittlich täglich 1000 Häuten und bei 300 Arbeitstagen nach Friedensätzen $2\frac{1}{2}$ Millionen Mark, bei knapperer Berechnung der Unkosten und viermaliger Verwendung der Beize immerhin mindestens 350 000 Mark kosten würde, d. h. etwa das Doppelte der Dividende eines vor dem Kriege gut arbeitenden Unternehmens. Der allgemeinen Einführung des Desinfektionszwanges für die eingeführten ausländischen Häute (Moegle) stehen mithin zunächst mit Rücksicht auf die hohen Kosten große Schwierigkeiten entgegen. Da aber die bei der Einfuhr tierischer Rohstoffe meist üblichen Gesundheitsscheine und Ursprungszeugnisse mit der Versicherung, daß in dem Ausfuhrgebiet Milzbrand nicht herrsche, keine sichere Gewähr dafür bieten, daß das Material frei von Milzbrandsporen ist, so ist dem Vorschlag von Gegenbauer zuzustimmen, zunächst durch umfangreiche Untersuchungen ein genaues Bild über die Milzbrandhäufigkeit der einzelnen Länder zu gewinnen, und auf Grund dieser Feststellungen die Desinfektion aller aus den meist infizierten Gegenden einlangenden tierischen Rohstoffe möglichst in den Einfuhrorten durchzuführen.

Eine weitere Methode zur Desinfektion von milzbrandinfizierten Fellen und Häuten ist von Hailer angegeben, der sich eines Natronlauge-Kochsalzgemisches bedient. Dieses Gemisch, das $\frac{1}{2}\%$ Natronlauge und 5—10% Kochsalz enthält, ist geeignet, Milzbrandsporen bei 72stündiger Einwirkung und einer Temperatur von 15—20° C abzutöten, wobei zu berücksichtigen ist, daß zur Durchführung einer wirksamen Desinfektion mindestens das Zehnfache des Fellgewichtes an Lauge zu nehmen ist. Aber auch bei Anwendung dieses Verfahrens ist ähnlich wie bei der Pickelung festgestellt gewesen, daß in vereinzelt Hautstücken Milzbrandsporen selbst nach längerer Einwirkung noch nicht abgetötet waren. Dies sind Ausnahmefunde, mit denen immer bei der praktischen Desinfektion zu rechnen sein wird (Hailer). Die Behandlung mit Natronlauge hat vor der Pickelung den Vorzug, daß sich dabei Einweichen, Äscherung und Desinfektion in einem Prozesse vornehmen lassen. Durch die Praxis ist aber bisher nicht entschieden, ob durch die Desinfektion mit Natronlauge die Verwendbarkeit der Häute und Felle zu einzelnen Ledersorten beeinträchtigt wird. Da das von Hailer vorgeschlagene Lauge-Kochsalzverfahren in technischer Hinsicht überhaupt noch nicht, in bakteriologischer und chemischer Beziehung aber nicht ausreichend geprüft ist, so wird es von Gegenbauer und Reichel dahin beurteilt, daß es derzeit jedenfalls wenig Aussicht auf allgemeine Anwendbarkeit bietet. — Es ist auch versucht worden, die bei dem Gerbprozeß, der als Weich- und Äscherprozeß einerseits, als eigentlicher Gerbprozeß andererseits sich abspielt, ablaufenden Vorgänge mit der Desinfektion zu vereinigen,

wodurch für die praktische Durchführung der Desinfektion wesentliche Vorteile sich erzielen lassen würden. Durch Erhöhung des in den Äschern enthaltenen Schwefelnatriumgehalts (bis zu 10%) ist es möglich, den Äscherprozeß gleichzeitig zu einem Desinfektionsprozeß zu gestalten (Hilgermann und Marmann). Ob die Erhöhung des Schwefelnatriumgehalts aber praktisch durchführbar sein wird, steht noch nicht fest.

Für Felle und Häute sind ferner folgende Desinfektionsverfahren vorgeschlagen worden. In den Vereinigten Staaten ist die Desinfektion ausländischer Häute durch Einlegen in eine Sublimatlösung 1 : 1000 vorgeschrieben. Da der Desinfektionswert dieser Sublimatlösung anerkanntermaßen aber ungenügend ist und die Häute durch Sublimat für die Weiterverarbeitung unbrauchbar werden, so ist diese Bestimmung einem Einfuhrverbot gleich zu erachten (Dalrymple). Diese Bestimmungen sind in den letzten Jahren dahingehend geändert worden, daß es statthaft ist, bei Häuten, die aus Europa stammen, hartgetrocknet oder in starken Leinwand- oder Bastsäcken verpackt sind, nur die Säcke in einer Sublimatlösung 1 : 1000 zu desinfizieren. Frisch gesalzene Häute und Felle dürfen, soweit sie in wasserdichten Fässern verpackt sind, ohne Desinfektion nach den Vereinigten Staaten eingeführt werden. Die Anwendung von Chlor, das in 5%iger Lösung Milzbrandsporen abtötet, ist von Abt empfohlen worden. Bei Anwendung dieses Desinfektionsmittels ergeben sich jedoch praktische Schwierigkeiten, da die Hypochlorite bzw. der Chlorkalk einen sehr schwankenden Gehalt an wirksamem Chlor besitzen, und der Chlorgehalt in jedem Falle vorher bestimmt werden müßte. Rohland glaubt dagegen festgestellt zu haben, daß Sporen in Häuten durch Verweilen in einer Desinfektionsflüssigkeit, die im Liter 0,5 g Chlor enthält, oder in 0,2%iger Chlorkalklösung innerhalb 24 Stunden abgetötet werden. Die Desinfektion mit Formalin, das in 2,5%iger Lösung Milzbrandsporen abtötet, ist nicht durchführbar, da es die Häute in einer für die Gerbung ungünstigen Weise verändert (Tilley u. a.). Außerdem sind die Hautabfälle, die zur Herstellung des Lederleimes dienen, bei vorhergegangener Formalindesinfektion unversiedbar, da das Formalin die in den Häuten enthaltenden leimgebenden Stoffe vollständig unlöslich macht.

Trotzdem mehrere der zur Desinfektion der Häute und Felle angegebenen Methoden, besonders das Verfahren nach Schattenfroh - Gegenbauer-Reichel, ihre Wirksamkeit bewiesen haben, sind diese Versuche noch nicht so weit abgeschlossen, daß sich eines dieser Verfahren in der Praxis allgemeinen Eingang verschafft hat. Durch diese Versuche ist jedoch die Grundlage geschaffen, auf der die Ausbildung eines allgemein anerkannten Verfahrens zur Desinfektion der Häute und Felle in absehbarer Zeit zu erhoffen ist.

Hinsichtlich der Milzbrandgefahr nimmt von den gewerblichen Betrieben die Tierhaarindustrie die zweite Stelle ein. Von Tierhaaren und Borsten, die der gewerblichen Verarbeitung dienen, kommen in Betracht: Roßhaare zu Polsterarbeiten und zu Geweben, Kuhhaare zur Filzfabrikation, Ziegenhaare zu Geweben, Schweineborsten zu Bürsten und Pinseln, Wildhaare. Meist handelt es sich um ausländisches Material (Rußland, Balkanländer, Sibirien, Indien, China), das zu Infektionen Veranlassung geben kann. Roßhaare und Schweineborsten, die fast ausschließlich aus dem Ausland kommen, sind als besonders gefährlich anzusehen. Beim Abladen und beim Öffnen der

Preßballen, bei der Sortierung und Verarbeitung ist eine Ansteckungsgefahr durch die unvermeidbare Verstaubung und Berührung des Materials möglich. Die Zahl der Milzbrandfälle in den Betrieben der Tierhaarindustrie ist, rein statistisch betrachtet, nicht groß (1912 : 22, 1913 : 16, 1914 : 16, 1915 : 6, 1916 : 0, 1917 : 1, 1918 : 0, 1919 : 3). Nach dem Bericht der Gewerbeaufsichtsbeamten für das Jahr 1912 sind in den Roßhaarspinnereien, Haar- und Borstenzurichtereien, Bürsten- und Pinselmachereien insgesamt 22 Milzbrand-erkrankungen (auf 100 Arbeiter 0,12 Fälle) vorgekommen. In Roßhaarspinnereien, Haar- und Borstenzurichtereien wurden 12 Erkrankungen (auf 100 Arbeiter 0,43 Fälle) und in Bürsten- und Pinselmachereien 10 Milzbranderkrankungen (auf 100 Arbeiter 0,064 Fälle) ermittelt (Fischer). An der Hand der statistischen Erhebungsformulare ist für 1912 ferner festgestellt worden, daß von den 22 Milzbranderkrankungen die Ansteckung auf ausländisches Haarmaterial zurückzuführen war bei 12 Erkrankungen (2 Todesfälle), auf inländisches Haarmaterial bei einer Erkrankung; unaufgeklärt blieben, ob ausländisches oder inländisches Material der Anlaß war, 9 Erkrankungen (2 Todesfälle).

Zur Verhütung der Milzbrandgefahr in der Tierhaarindustrie sind neben allgemeinen Maßnahmen der persönlichen Fürsorge bestimmte Anweisungen über die Lagerung des Materials und über die Desinfektion der aus dem Ausland stammenden Tierhaare erlassen. Auf Grund der Bundesratsbekanntmachung vom 28. Januar 1899 ist die Desinfektionspflicht für gewisse ausländische Haare vorgeschrieben worden. Diese Bestimmung ist durch den Erlaß der Bundesratsbekanntmachung vom 22. Oktober 1902 ergänzt worden, die noch heute in Kraft ist. Diese Bekanntmachung betrifft die Einrichtung und den Betrieb der Roßhaarspinnereien, Haar- und Borstenzurichtereien sowie der Bürsten- und Pinselmachereien. Diese Vorschriften finden Anwendung auf alle Anlagen, in denen Pferde-, Rinder- und Ziegenhaare, Schweineborsten oder Schweinewolle zugerichtet oder zu Krolhaaren versponnen werden oder in denen unter Verwendung solcher Materialien Bürsten, Besen oder Pinsel hergestellt werden. Die aus dem Ausland stammenden Pferde-, Rinder- und Ziegenhaare, Schweineborsten und Schweinewolle dürfen erst in Bearbeitung genommen werden, wenn sie in dem Betrieb, in dem die Bearbeitung stattfinden soll, vorschriftsmäßig desinfiziert worden sind. Von einer Desinfektion durch den Unternehmer kann abgesehen werden, wenn dieser den Nachweis erbringt, daß die Desinfektion nachweisbar vorher an anderer Stelle in einwandfreier Weise erfolgt ist. Ähnliche Bestimmungen über die Desinfektion von Tierhaaren sind auch in einigen Auslandsstaaten erlassen worden: Niederlande 1885, Ungarn 1905, England 1907, Belgien 1908; in England jedoch mit der Einschränkung, daß nur Roßhaare aus China, Sibirien und Rußland, nicht aber Borsten dem Desinfektionszwang unterliegen.

Die Desinfektion hat nach der Wahl des Betriebsunternehmers zu geschehen, entweder 1. durch mindestens einhalbstündige Einwirkung von strömendem Wasserdampf bei einem Überdrucke von 0,15 Atmosphären, oder 2. durch mindestens einviertelstündiges Kochen in 2%iger Kaliumpermanganatlösung mit nachfolgendem Bleichen mittels 3—4%iger schwefliger Säure, oder 3. durch mindestens 2stündiges Kochen in Wasser. Die unter Ziffer 1 und 3 zugelassenen Desinfektionsarten sind die, die in den Tierhaarbetrieben meist angewendet

werden. Die unter Ziffer 2 genannte hat dagegen sich nicht einzubürgern vermocht. Das unter Ziffer 1 erwähnte Verfahren eignet sich nur für die größeren Betriebe. Die kleineren Betriebe (Bürsten- und Pinselmachereien) bedienen sich des Kochprozesses, soweit sie nicht nachweisbar desinfiziertes Material beziehen. Die Desinfektion geschieht in den Großbetrieben und in den Desinfektionsanstalten in besonderen Dampfapparaten, die durch eine Trennungswand in eine „ unreine “ Seite für das ausländische, zu desinfizierende Material, und in eine „ reine “ Seite für das desinfizierte Material geschieden sind. Durch Schlitten oder Wagen wird das zu desinfizierende Material in den Apparat geschoben. Nach Vorwärmung der Füllung auf etwa 80°C läßt man den Dampf in den Apparat strömen und sorgt dafür, daß bei der halbstündigen Einströmung ein Überdruck von 0,15 Atm. (= $103\text{—}104^{\circ}\text{C}$) innegehalten wird. Die Wirksamkeit der Dampfdesinfektion ist durch zahlreiche bakteriologische Nachprüfungen erwiesen worden. Nach den Versuchen von Laubenheimer vermag die vorgeschriebene Dampfdesinfektion der ausländischen Roßhaare Milzbrandkeime dann erst sicher abzutöten, wenn die Preßballen genügend gelockert sind. Ziegenhaare bereiten dem Eindringen des Dampfes noch größere Schwierigkeiten. Um zu erreichen, daß der strömende Dampf alle Teile im Innern erreicht und auch hier die Milzbrandkeime abtötet, ist es ein dringendes Erfordernis, daß die Haarballen vor dem Einbringen in den Desinfektionsapparat in kleine Bündel zerlegt und auf Horden oder locker in Drahtkörben gelagert dem Dampf ausgesetzt werden. Die Arbeiter, die die Ballen mit besonderen Gabeln auseinander nehmen, haben Desinfektorenanzüge mit Mund- und Nasenschutz zu tragen. Hinsichtlich der Frage, ob dicke Schmutzschichten die Desinfektionswirkung des Dampfes verhindern (Page u. a.), haben Versuche von Lange und Rimpau dargetan, daß durch Einbettung der Sporen in dicke Schmutzschichten der Dampfzutritt zwar etwas verzögert wird; diese geringe Verzögerung reicht aber bei der vorgeschriebenen einhalbstündigen Dauer der Desinfektion nicht aus, um die Abtötung der Sporen und damit den Erfolg des Verfahrens in Frage zu stellen. Durch mechanische Bewegung der Heißluft wird das Eindringen der Luft in voluminöse Gegenstände erheblich gefördert und die Abtötungszeit verkürzt (Schumburg). Mittels des Voudranschen Desinfektionsapparates, bei dem stark bewegte trockene Heißluft von 150°C zur Anwendung kommt, gelingt die Abtötung der Sporen, die in schlechte Wärmeleiter (Ballen) eingeschlossen sind, nach 1-, höchstens 2stündiger Einwirkung (Rautmann, Mießner und Lange). Um die sichere Gewähr zu haben, daß die Desinfektionsapparate zuverlässig arbeiten, ist die Forderung aufzustellen, daß die Apparate alljährlich gemeinsam von dem beamteten Arzt und dem Gewerbeaufsichtsbeamten unter Zuziehung der in Frage kommenden Unternehmer und der zur Bedienung verwendeten Arbeiter einer Prüfung zu unterwerfen sind (Fischer).

Es wäre außerordentlich wünschenswert, einige neuere Desinfektionsverfahren, deren Wirksamkeit bei anderen Gelegenheiten schon festgestellt ist, auch mit Rücksicht auf die Borsten- und Tierhaardesinfektion zu prüfen. Vor allem würde das Formaldehyd in Betracht kommen, dessen außerordentliche Wirksamkeit Milzbrandsporen gegenüber seinerzeit von Gruber betont worden ist. Zu erinnern wäre auch an die Jahre zurückliegenden Versuche von Es-march, der durch Zugabe von 1% Formaldehyd zu strömendem Wasserdampf eine außerordentlich starke Desinfektionswirkung bei Milzbrandsporen erreicht

hat. Schließlich hat Schnürer ein einfaches Verfahren zur Nachprüfung empfohlen. Dies besteht darin, daß Roßhaare, Borsten, Wolle usw. durch einfaches Eintauchen in eine 1%ige Formaldehydlösung bei Zimmertemperatur nach 4—6 Stunden sicher und anscheinend ohne Beschädigung der Borsten zu desinfizieren sind. Das in England eingeführte Desinfektionsverfahren mit Cyllinlösungen (Page) hat sich als durchaus unwirksam gegen Milzbrandsporen und zur Desinfektion in Roßhaar und Borsten verarbeitenden Betrieben als ungeeignet erwiesen (L. Lange).

Gegen den Desinfektionszwang des ausländischen Materials hat die Industrie den Einwand erhoben, daß hierdurch, abgesehen von den hohen Kosten, das Material stark beeinträchtigt werde durch Schädigung in der Struktur, Abnahme der Elastizität, Nachlassen des Glanzes, Beeinträchtigung der Farbe usw. Wenn auch diesen Klagen eine gewisse Berechtigung nicht abgesprochen werden soll, so ist doch andererseits festzustellen, daß bei ordnungsgemäßer Desinfektion wesentliche Schädigungen des Materials kaum vorkommen. Da außerdem die besonders empfindlichen weißen Borsten, soweit diese vor der Bearbeitung einem Bleichverfahren unterworfen werden, ohnedies vom Desinfektionszwang befreit sind, so läßt sich doch behaupten, daß der deutschen Tierhaarindustrie durch diese Vorschriften kein nennenswerter Schaden erwachsen ist (Fischer).

Eine nicht zu verkennende Schwierigkeit bei der Durchführung der Desinfektion in der Tierhaarindustrie ist ferner, daß neben ausländischen Haaren und Borsten mit Desinfektionszwang auch inländische Haare und Borsten, für die ein solcher Zwang nicht besteht, verarbeitet werden. Wenn auch für diese Betriebe besondere Vorschriften über die getrennte Aufbewahrung des in- und ausländischen Materials erlassen sind, so läßt sich eine gesonderte Aufbewahrung und Verarbeitung beider Sorten, namentlich in den kleineren Betrieben, nicht immer durchführen. Es ist daher die Forderung gestellt worden, sämtliches Material von Tierhaaren, also auch das Inlandsmaterial, vor der Verarbeitung ohne Ausnahme zu desinfizieren und die Desinfektion des gesamten Auslandsmaterials bereits an der Einfuhrgrenze, wenn möglich in staatlichen Desinfektionsanstalten, durchzuführen. So zweckmäßig beide Vorschläge in hygienischer Hinsicht sein würden, so ist ihre Durchführung aus betriebstechnischen und wirtschaftlichen Gründen vorerst noch unausführbar. Die Zunahme des Schweinemilzbrandes in den Jahren 1912/1914 hat deshalb auch eine besondere gewerbehygienische Bedeutung, da die Borsten von milzbrandkranken Schweinen Träger von Milzbrandsporen sein können. Die von Schnürer geforderte Zwangsdesinfektion auch des inländischen Materials ist daher infolge der Zunahme des Milzbrandes unter den Schweinen wohl begründet. Da aber die inländischen frischen Schweineborsten, wie sie vom Schlachthof kommen, vor dem Färben mehrere Stunden unter Zusatz von Laugen, Säuren usw. gekocht werden, so wird hierdurch auch das einheimische Material in gewissem Sinne desinfiziert.

Eine besondere Handhabe, den Zubereitungsanstalten für Tierhaare besondere Auflagen zum Schutze der Arbeiter zu machen, ist nach § 16 der Gewerbeordnung möglich, wonach derartige Betriebe genehmigungspflichtig sind. Wenn die Forderung durchzuführen wäre, sämtliche zur Verarbeitung kommende Tierhaare, also auch die inländischen, dem Desinfektionszwang zu unterwerfen,

und dementsprechend eine Verschärfung der Bundesratsbekanntmachung vom 22. Oktober 1902 möglich wäre, würde die Gefahr der Milzbrandinfektion in der Tierhaarindustrie auf ein Minimum zurückgehen.

Die Milzbrandgefahr in der Wollindustrie ist in Deutschland nach den statistischen Mitteilungen nicht besonders hoch zu veranschlagen. Viel ungünstiger liegen die Verhältnisse für die Wollindustrie in England, wo in den letzten Jahren sogar eine Zunahme der Milzbranderkrankungen stattgefunden hat: 1900—1903 insgesamt 161 Milzbrandfälle, davon auf die Verarbeitung von Wolle zurückzuführen 38 (23,6%), 1904—1907: 233—83 (35,6%), 1908 bis 1911: 218—109 (50%), 1912—1915: 221—127 (57,4%), 1916—1919: 327—122 (63%). Die verhältnismäßig geringe Milzbrandgefahr in der Wollindustrie in Deutschland ist damit zu erklären, daß die Gewinnung der sogenannten Schabwolle wohl nirgends betrieben wird. Der wichtigste Stapelplatz für diese Industrie ist Mazamet in Südfrankreich. Die zur Gewinnung der Schabwolle dienenden getrockneten oder gesalzenen Schaffelle stammen fast ausschließlich aus Australien, Südamerika und Südafrika. Unter den Arbeitern dieses Industriezentrums sind in den Jahren 1902—1910 nach Koelsch 64 Milzbrandfälle amtlich bekannt geworden. Besonders häufig werden die in der Wäscherei beschäftigten Arbeiter befallen, während die anderen Arbeiter weniger gefährdet sind. Der Herkunft des infektiösen Materials nach war die Infektion zurückzuführen in 35 Fällen auf Rohmaterial aus Südamerika, in 22 Fällen aus Spanien, in 9 Fällen aus Nordafrika, in 4 Fällen aus Ungarn, in 3 Fällen aus Südafrika und in je einem Fall aus Australien und Frankreich.

Die Verarbeitung von Rohschurwolle, die in der Hauptsache von lebenden Tieren stammt, hat für Deutschland ebenfalls eine untergeordnete Bedeutung. Außer der Wolle kommen in derartigen Betrieben auch Ziegenhaare und Kamelhaare zur Verarbeitung. Das Zentrum für die Einfuhr und den Handel mit Schurwolle ist Bradford in England, wo bereits im Jahre 1850 das erste Auftreten von Milzbrand unter den Wollsortierern festgestellt wurde (Wool sorters disease). Bei dieser Art der Ansteckung handelt es sich ausschließlich um Inhalationsmilzbrand. Die Hauptursache für die Infektion der Wolle ist in der Beschmutzung der Wolle und Haare mit Blut zu suchen; Beimischung von schlechter Ware gilt als besonderes Verdachtsmoment. Nach Untersuchungen von Eurich wurde in persischer Wolle mit blutfleckenhaltigen Stücken in 4,3%, in Bagdad-ausschuß in 2,7%, in Basrahausschuß in etwa 10% und in ostindischer Wolle sogar bis zu 20% Milzbrandbazillen nachgewiesen. Zur Bekämpfung der Milzbrandgefahr in den Wollsortierereien in Bradford hat die englische Regierung unter dem 12. Dezember 1905 für diese Betriebe besondere Schutzverordnungen erlassen, die einerseits allgemeine Maßnahmen hinsichtlich der hygienischen Ausgestaltung des Betriebes und des persönlichen Arbeiterschutzes, andererseits besondere Maßnahmen je nach Herkunft des zu bearbeitenden Materials enthalten. Die Rohprodukte der Liste B (Albaca, Pelitan, ostindische Kaschmir, russische und chinesische Kamelhaare, persische und chinesische Bagdadwolle) gelten als besonders gefährlich. Diese Rohprodukte müssen vor jeder weiteren Verarbeitung noch als Ballen in Wasser genäßt und desinfiziert werden. Die Rohprodukte der Liste A sind weniger bedenklich, die Rohprodukte der Liste C sind verhältnismäßig unbedenklich (Koelsch). Die

Desinfektion der Wolle nach dem Verfahren von Seymour - Jones mit Sublimat und Ameisensäure sowie das Schattenfrohsche Verfahren sollen in der Praxis versagt haben (Eurich). Um die Verhütung und Bekämpfung der Milzbrandgefahr im Bradforder Bezirke weiter auszubauen, ist im Jahre 1905 ein der besonderen Erforschung dieser Frage dienendes Institut (Anthrax investigation board for Bradford and district) errichtet und eine besondere Kommission eingesetzt worden. Diese Kommission hat ein Desinfektionsverfahren (Vorbehandlung des Materials mit heißem Wasser mit Pressung, Desinfektion in Formaldehydlösung mit Pressung und Trocknung) vorgeschlagen, dessen Wirksamkeit sowohl vom bakteriologischen als auch vom industriellen Standpunkt erwiesen sein soll.

Da der Milzbrand international ist, so hat auch seine Bekämpfung möglichst auf internationaler Grundlage zu geschehen. Die internationale Vereinigung für gesetzlichen Arbeiterschutz hatte das Studium des gewerblichen Milzbrandes und seine Bekämpfung in den Vorkriegsjahren mit in den Vordergrund ihrer Arbeiten gerückt und eine eigene Studienkommission eingesetzt, deren auf internationale Durchführung berechnete Schutzmaßnahmen im Herbst 1914 in Bern hätten zur Besprechung gebracht werden sollen (Koelsch). Die Hauptversammlung des Internationalen Verbandes der Arbeit im Völkerbunde hat am 29. Oktober 1920 in Washington folgenden Beschluß gefaßt und als Vorschlag zu internationalen Übereinkommen angenommen: Zur Entseuchung milzbrandkeimverdächtiger Wolle sind geeignete Maßnahmen zu treffen, sei es im Ursprungslande, sei es, falls dies nicht angeht, im Löschungshafen des Einfuhrlandes. Es wäre sehr zu begrüßen, wenn einheitliche allgemein anerkannte Desinfektionsverfahren in allen Kulturstaaten zur Einführung kommen würden. Sehr erstrebenswert würde es sein, der Anregung von Fischer zu folgen und neue Desinfektionsverfahren oder Vorschläge zu solchen von einem internationalen Ausschuß wissenschaftlich und vor allem praktisch durchzuprüfen und dann gebotenenfalls zu empfehlen.

Die Milzbrandgefahr kommt von den gewerblichen Betrieben noch für die Lumpen- und Hadernsortierereien in Frage. Da in Deutschland in diesen Betrieben wenig ausländisches Material verarbeitet wird, so sind Milzbrandübertragungen nur vereinzelt beobachtet worden. Die amtliche deutsche Statistik erwähnt in den Jahren 1912/1919 nur 4 Fälle (2 mit tödlichem Ausgang). Da es sich bei derartigen Fällen ausnahmslos um Lungenmilzbrand (Hadernkrankheit) infolge Einatmung von milzbrandsporenhaltigem Staub, der beim Sortieren der Lumpen entsteht, handelt, so ist die hohe Sterblichkeit erklärlich. Aus dem Auslande, wo zur Papierfabrikation noch Lumpen verwendet werden, ist dagegen auch in letzter Zeit eine größere Anzahl, die auf Sporeninfection durch Lumpen zurückzuführen sind, meist tödlich verlaufende Fälle mitgeteilt worden. Da die Dampfdesinfektion der Lumpen aus technischen und wirtschaftlichen Gründen bisher nicht durchgeführt werden kann, ist es zur Verhütung des Milzbrandes in derartigen Betrieben notwendig, die Lumpen vor der Sortierung zu entstauben. In Deutschland ist durch die Bekanntmachung des Reichskanzlers vom 8. Dezember 1909, betr. die Beschäftigung jugendlicher Arbeiter bei der Bearbeitung von Faserstoffen, Tierhaaren, Abfällen und Lumpen usw., vorgeschrieben, daß in solchen Betrieben den Jugendlichen eine Beschäftigung oder der Aufenthalt nur dann ausnahms-

weise gestattet ist, wenn eine geeignete mechanisch wirkende Staubabsaugvorrichtung vorhanden ist. Arbeiter mit Erkrankungen der Luftwege sind von der Sortierarbeit auszuschließen.

Schließlich bilden die milzbrandhaltigen Abfallstoffe und Abwässer eine nicht unerhebliche Gefahr für Menschen und Tiere. Die Bekämpfung, der durch solche Stoffe drohenden Gefahr hat sich daher sowohl auf die festen wie auf die flüssigen Abgänge zu erstrecken. Als verdächtig erscheinende Abfallstoffe sind die aus den gewerblichen Betrieben von Häuten, Fellen, Haaren und Wollen stammenden Abwässer sowie der häufig als Düngemittel verwendete Schlamm aus derartigen Betrieben anzusehen. Die festen Abgänge, die später als Düngemittel verwendet werden sollen, sind mit 20% Ätzkalk zu kompostieren und mindestens 3 Monate zu lagern (Hilgermann und Marmann). Die Desinfektion der Abwässer der Gerbereien und Lederfabriken, deren Gefährlichkeit durch die Feststellungen von Gärtner und Dammann in Deutschland, von Gorini in Italien, von Ravenal in Amerika, von Houston in England einwandfrei erwiesen ist, bietet dagegen in wirtschaftlicher und technischer Hinsicht fast unüberwindliche Schwierigkeiten. Von chemischen Desinfektionsmitteln würde vor allem der Chlorkalk in Betracht zu ziehen sein, der in 5%iger Lösung Milzbrandsporen sicher abtötet. Versuche von Wintersberger haben ergeben, daß milzbrandhaltige Gerbereiweichwässer durch Behandlung mit 2% Chlorkalkzusatz nach 3 Tagen desinfiziert werden. Zusatz von Salzsäure steigert die desinfektorische Kraft bedeutend, allerdings muß der Salzsäurezusatz, da die Weichwässer in der Regel reich an Alkali sind, im Verhältnis zu den Kosten sehr erheblich sein. Die Unwirtschaftlichkeit der Desinfektion mit Chlorkalk ergibt sich aus folgender Berechnung (Hilgermann und Marmann, Borgmann). Bei einem Gehalt von 5% Chlorkalk würden für das Kubikmeter Abwasser 50 kg erforderlich sein. Da 50 kg Chlorkalk nach Friedenspreisen 12,50 Mark kosteten, würde eine mittelgroße Lederfabrik mit einer täglichen Abwässermenge von etwa 100 cbm für den verwendeten Chlorkalk täglich 1250 Mark an Desinfektionskosten auszugeben haben, wobei noch zu berücksichtigen ist, daß der infolge Oxydation der in den Abwässern vorhandenen organischen Stoffe verbrauchte Teil des Chlors eigentlich zu ersetzen wäre, um eine zuverlässige Desinfektion zu ermöglichen. Gegen die Einführung der Chlorkalkdesinfektion würde ferner sprechen, daß die erforderlichen Mengen den Vorfluter vollkommen vergiften würden. Ferner ist die Desinfektion der Weichwässer mit Formaldehyd versucht worden. Aber auch diese Art der Desinfektion ist infolge der erforderlichen Konzentration von 1% zu teuer und daher unwirtschaftlich. — In einem besonderen Falle, in dem die Betriebsgenehmigung einer Abdeckerei von der hinreichenden Desinfektion der Abwässer abhängig gemacht war, wurden Untersuchungen angestellt über die Frage, ob und in welcher Zeit die rohe Schwefelsäure imstande ist, Milzbrandsporen in Abdeckereiabwässern unschädlich zu machen. Diese Versuche haben ergeben, daß eine Mischung der Abdeckereiabwässer mit roher Schwefelsäure im Verhältnis von 3 : 1000 bei 24stündiger Einwirkung ausreicht, Milzbrandsporen abzutöten (Foth und Schubert). Da der Preis der rohen Schwefelsäure in Friedenszeiten 12 Mark für 100 Kilo betragen hat, so würde diese Art der Desinfektion ein verhältnismäßig billiges Verfahren für die Entseuchung der Abwässer darstellen. Die Desinfektion der Abwässer hätte in gemauerten,

mit einer undurchlässigen Masse ausgekleideten Grube zu erfolgen, bevor die Abwässer auf das Versickerungsgelände oder in gut fließende Wasserläufe gelangen.

Die Frage der Desinfektion der Abwässer zur Bekämpfung der Milzbrandgefahr ist nach den bisherigen praktischen Erfahrungen noch nicht als gelöst zu betrachten. Eine Desinfektion der Abwässer aus den Gerbereien kommt nicht in Betracht. Ein Teil der Keime wird sicherlich durch die beim Äschern verwendeten Chemikalien vernichtet, die Mehrzahl der etwa vorhandenen Milzbrandsporen gelangt aber mit den Äscher- und Weichwässern in die Abwässer. Die milzbrandhaltigen Abwässer der Gerbereien sind eine außerordentliche Gefahr für die Anwohner und die Umgebung, nicht zum geringsten auch für die Landwirtschaft. Da hierdurch eine dauernde Verseuchung des Vorfluters eintreten kann, werden bei Überschwemmungen der Wiesen und Weiden Milzbrandherde geschaffen, die Anlaß zu gehäuftem Auftreten von Milzbrandfällen, namentlich unter den Weidetieren, geben können. Mitteilungen über derartige Milzbrandinfektionen liegen zahlreich vor (Gärtner und Dammann u. a.). Wie groß die Gefahr durch milzbrandverseuchte Abwässer ist, lehrt das Beispiel der Verseuchung des Störflusses durch die Abwässer der Gerbereien Neumünsters, zumal der unmittelbare Zusammenhang zwischen der Einleitung der Gerbereiabwässer und einem plötzlich am Unterlauf des Vorfluters auftretenden seuchenhaften Rindersterben an Milzbrand im Jahre 1912/13 zweifelsfrei nachgewiesen ist (Borgmann). Die größte Gerberei Neumünsters, die in Friedensjahren etwa 3000 Rinderhäute täglich verarbeitete, hatte bis zum Jahre 1912 auf eigenen, mit Baumschulen und Feldfrüchten bepflanzten Ländereien die täglich etwa 900 Kubikmeter anfallenden Abwässer in einwandfreier muntergültiger Weise verrieselt. Auf Grund eines Genehmigungsvorbehaltes mußte diese Gerberei im Jahre 1912 ihre Abwässer in das Kanalnetz einleiten und so den städtischen Kläranlagen zuführen. Kurze Zeit danach trat im Winter 1912/13 ein nicht zu erklärendes Steigen der Milzbrandfälle unter den Haustieren in der Störniederung ein. Es ließ sich feststellen, daß die auffällige Zunahme der Milzbrandfälle (1910: 65, 1911: 62 gegen 159 im Jahre 1912) mit der größten Wahrscheinlichkeit auf die Ableitung der Abwässer der bedeutendsten Gerberei Neumünsters, die bis dahin alle Abwässer auf eigenem Gelände verrieselt hatte, in das städtische Kanalnetz zurückzuführen war.

Für die Unschädlichmachung der Abwässer aus Gerbereien kann nach den heutigen Erfahrungen nur die Rieselung in Frage kommen. Das eben beschriebene Beispiel, wo jahrzehntelang die Berieselung durchgeführt wurde, hat gezeigt, daß die milzbrandgefährlichen Abwässer auf diese Weise, selbst wenn stark milzbrandverseuchtes Häutematerial zur Verarbeitung kommt, einwandfrei beseitigt werden. Die Beseitigung hat so zu geschehen, daß die aus dem Betriebe anfallenden Abwässer in Sammelbecken geleitet und dann durch Pumpen oder in natürlichem Gefälle den Absatzbecken zugeführt werden. Hier setzen sich die Schwebestoffe als Schlamm am Boden ab, während die Wässer durch offene Rinnen oder geschlossene Leitungen den Rieselfeldern zugeführt und dort zum Versickern gebracht werden. Das von den Rieselfeldern durch Drainage gesammelte Wasser wird in den Vorfluter geleitet, dessen Regulierung notwendig ist. Die Rieselfelder können zum Anbau von Gemüse und Hackfrüchten, zur Anlage von Baumschulen usw. benutzt werden. Der Schlamm wird, nachdem

er stichfest geworden ist, ausgestochen, zweckmäßigerweise mit Ätzkalk (5% für drei Monate Lagerung, 10% für zwei Monate, 20—30% für einen Monat) kompostiert und dann als Dünger verwendet. In Gegenden, wo der Boden infolge ungenügender Durchlässigkeit sich zur Anlage von Rieselfeldern nicht eignet, sind Filterbeete mit Sandfiltern anzulegen. Mit dem Ausfällen der Schwebestoffe durch Kalk und Alaun, durch Eisenvitriol oder Eisenalaun, wodurch die Sporen zu Boden gerissen und im Schlamm abgelagert werden, sind anscheinend gute Erfolge zu erzielen (Koelsch). Auch das Einleiten der Abwässer in Versickerteiche, in denen die vorgeklärten Abwässer langsam versickern, ist, falls genügend durchlässiger Boden (Sand) vorhanden ist, als zweckentsprechend und einwandfrei zu bezeichnen. Eine Verseuchung des Grundwasserstromes ist auf diese Weise bisher nicht beobachtet worden. Was schließlich die Gefährlichkeit des bei der Beseitigung milzbrandverdächtiger Abwässer gewonnenen Schlammes anbelangt, so sind Infektionen von Gärtnern und sonstigen Personen, die auf den Rieselfeldern arbeiten, bisher nicht festgestellt worden.

Gegen die Beseitigung der milzbrandhaltigen Gerbereiabwässer durch Rieselung hat sich Abel ausgesprochen, weil durch die Rieselung eine Zurückhaltung der Milzbrandkeime im Boden nicht gewährleistet und das Verfahren zu teuer ist. Ferner spricht dagegen, daß infolge der Art des Abwassers die landwirtschaftliche Ausnutzung des Bodens nicht oder nur in beschränktem Maße möglich ist. Die Behandlung der Gerbereiabwässer durch intermittierende Bodenfiltration mit nachfolgender seitlicher Filtration im natürlichen Boden ist dagegen als durchaus zweckentsprechend anzusehen, um die Weiterverbreitung von Milzbrandkeimen zu verhüten (Abel).

Literatur.

1. Abel, Gutachten betr. Beseitigung der in der Stadt N. anfallenden Gerbereiabwässer. Zentralbl. f. Gewerbehyg. 1916, S. 1.
2. Abelsdorff, Gewerbliche Milzbrandvergiftungen in Deutschland, Frankreich, England und Holland. Österreich. Sanitätswes., 27. Jahrg, 1915, S. 29.
3. Abt, Essais de stérilisation des spores charbonneuses. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 28, 1914, p. 149.
4. Altobelli, Di una nuova proprieta biochimica di alcuni microorganismi patogeni. Atti d. soc. Toscana d'ig. 1914.
5. Ascoli, A., Der Ausbau meiner Präzipitinreaktion zur Milzbranddiagnose. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig. 11, 1911, S. 103.
6. — Grundriß der Serologie, Wien 1912, S. 106.
7. — Ergebnisse und Ausblicke der Thermopräzipitinreaktion. Virchows Arch. 213, 1913, S. 181.
8. Arntz, Virulente Milzbrandbazillen im Speichel beim Pferde. Berl. tierärztl. Wochenschrift 1913, S. 640.
9. Baas, Über Bacillus pseudanthracis. Dissertat. Straßburg 1902/03.
10. Baerthlein, Weitere Untersuchungen über Mutationserscheinungen bei Bakterien. Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, Ref. 54, 1912, Beiheft S. 178 und Dtsch. med. Wochenschr. 1912, S. 1443.
11. Bail, Milzbrandimmunität. Handb. d. Serumtherapie u. Serumdiagnostik i. d. Veterinärmedizin, Leipzig 1911.
12. — Veränderungen der Bakterien im Tierkörper. IX. Über die Korrelation zwischen Kapselbildung, Sporenbildung und Infektiosität des Milzbrandbazillus. Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, Orig. 75, 1914, S. 159.

13. Bail, Veränderungen von Bakterien im Tierkörper. XI. Untersuchung von kapsellosem Milzbrand. Ebenda **Orig. 76**, 1915, S. 38.
14. — Veränderungen von Bakterien im Tierkörper. XII. Abschwächungsversuche am Milzbrandbazillus bei 42°. Ebenda **Orig. 76**, 1915, S. 330.
15. — Die Kapselbildung des Milzbrandbazillus. Prag. med. Wochenschr. 1915, S. 29.
16. — und Flauenhaft, Veränderungen von Bakterien im Tierkörper. XIII. Versuche mit abgeschwächten Milzbrandbazillen im Meerschweinchenkörper. Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, **Orig. 79**, 1917, S. 425.
17. — und Weil, Beiträge zum Studium der Milzbrandinfektion. Arch. f. Hyg. **73**, 1911, S. 218.
18. Bainbridge, Some observations on the bacillus anthracoides. Journ. of pathol. and bacteriol. **8**, 1902, p. 117.
19. Barlach, Milzbrand und seine Behandlung. Med. Klinik 1908, S. 1669.
20. Bartlett and Kinne, Resistance of microorganisms suspended in glycerine or oil to the sterilizing action of heat. Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, **Ref. 59**, 1914, S. 358.
21. Baudet, Asporogene Milzbrandbazillen. Ebenda **Orig. 60**, 1911, S. 462.
22. Baumann, Über den Befund von milzbrandähnlichen Bazillen im Wasser. Hyg. Rundschau 1905, S. 7.
23. Becker, Bericht über 60 konservativ behandelte Fälle von menschlichem Milzbrand. Jahrb. d. Hamb. Staatskrankenanst. **17**, 1914, S. 5.
24. Belfanti, Ricerca dell' infezione carbonchiosa nelle pelli col metodo Ascoli (nach Pfeiler, Erkennung mittels Präzipitationsmethode).
25. Bertarelli und Bocchia, Experimentelle Untersuchungen über die Zahl der Keime und die Infektionen. Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, **Orig. 76**, 1915, S. 184.
26. Beyer, A., In welcher Konzentration tötet wässriger Alkohol allein oder in Verbindung mit anderen desinfizierenden Mitteln Entzündungs- und Eiterungserreger am schnellsten ab. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **70**, 1911, S. 225.
27. Bezolla, Intorno alle modificazioni della virulenza dei microorganismi patogeni. Pathologica 1911, Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, **Ref. 56**, 1913, S. 354.
28. Bieling, Über die Desinfektionswirkung von Chinaalkaloiden auf pathogene Bazillen. Biochem. Zeitschr. **85**, 1918, S. 188.
29. Bierbaum, Die Behandlung bakterieller Infektionen mit Salvarsan. Dtsch. med. Wochenschr. 1912, S. 2012.
30. — und Boehncke, Beitrag zur Anaphylatoxinbildung mit Bakterien. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1912, S. 333.
31. — — Über das Milzbrand- und Rotlaufbakterienanaphylatoxin. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasit. Krankh. u. Hyg. d. Haustiere **12**, 1912, S. 159.
32. — — Ist die Komplementbindungsreaktion mit spezifischem Serum für die Milzbranddiagnose verwertbar? Ebenda **14**, 1913, S. 231.
33. Blau, Notizen und Beiträge zur Milzbranddiagnostik. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1915, S. 37.
34. — und Wallenberg, Ein Fall von Schweinemilzbrand. Tierärztl. Rundschau 1913, S. 303.
35. Bongert, Beiträge zur Biologie des Milzbrandbazillus und sein Nachweis im Kadaver der großen Haustiere. Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, **Orig. 34**, 1903, S. 779.
36. — Diskussionsbemerkung. Ebenda. **Ref. 57**, 1913. Beiheft, S. 280.
37. Bordet et Gengou, Sur l'existence de substances sensibilisatrices dans la plupart des sérums antimicrobiens. Ann. de l'inst. Pasteur T. **15**, 1901, S. 289.
38. Borelli, Sulla conservazione dei materiali carbonchiosi tra le fibre dei fusti de ferula (Ferula communis). Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, **Ref. 61**, 1914, S. 399.
39. Borgmann, Die Bekämpfung der Milzbrandgefahr in den Gerbereien. Schriften a. d. Gesamtgeb. d. Gewerbehyg. 1914, Heft 4, S. 1.
40. Buberl, Zur Salvarsanbehandlung des Milzbrandkarbunkels. Münch. med. Wochenschrift 1914, S. 1341.
41. Bujwid, Schutzimpfungen mit abgetöteten Bakterien bei Tierseuchen. Zentralbl. Bakteriol., Abt. I, **Orig. 82**, 1918, S. 308.
42. Burkhardt, Ergebnis der Statistik der Milzbrandfälle unter Menschen im Deutschen Reiche für die Jahre 1912—1919. Med.-statist. Mitt. a. d. Kais. Gesundheitsamt, **16—21**.

43. Burow, Beiträge zur Klärung offener Fragen beim Milzbrand und seiner Bekämpfung. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasit. Krankh. u. Hyg. d. Haustiere **11**, 1912, S. 15, 97 und 226.
44. Burri, Über einen milzbrandähnlichen Bazillus aus südamerikanischem Fleischfutttermehl. Hyg. Rundschau 1894, S. 339.
45. Busson, Anaphylaxieversuche mit Milzbrandbazillen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig. 12**, 1912, S. 671.
46. Carageorgiadès, Sur un nouveau milieu de culture électif pour les microbes encapsulés. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **78**, 1915, p. 677.
47. Carini, Der „Garotilho“ des Schweines. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1915, S. 17.
48. Churchman, The elective bactericidal action of gentian violet. Journ. of exp. med. **16**, 1912, S. 221.
49. Ciani, Sulla capsula del „Bacillus anthracis“. Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, **Ref. 61**, 1914, S. 399.
50. Cominotti, Befunde bei gegen Milzbrand schutzgeimpften Rindern. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1920, S. 267.
51. Conder, Treatment of anthrax by hypodermic injections of carbolic acid. Journ. of trop. vet. science, **6**, 1911, p. 436.
52. Croner und Naumann, Vergleichende Untersuchungen über die Desinfektionswirkung von Sublimat- und Sublamin. Dtsch. med. Wochenschr. 1911, S. 1784.
53. v. Czyklarz, Beitrag zur Lehre von der Milzbrandmeningitis. Münch. med. Wochenschrift 1916, S. 975.
54. Dalrymple, Anthrax and tick fever. Americ. vet. review. **40**, 1912, p. 601 u. 757.
55. — Anthrax. II. Internationaler Tierärztlicher Kongreß. London 1914.
56. Danèk, Zur Frage des Nachweises von Milzbrandbazillen aus Bakteriengemischen durch Ausschüttelung mit Kohlenwasserstoffen (Petroläther und Pentan). Wien. tierärztliche Monatschr. 1915, S. 1.
57. Darling and Bates, Anthrax of animals in Panama with a note on its mode of transmission by Buzzards. Proc. of the Canal Zone med. assoc. **5**, Part 1, p. 103.
58. Deelich, Präzipitation beim Milzbrand und beim Schweinrotlauf. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasit. Krankh. u. Hyg. d. Haustiere, **12**, 1912, S. 434.
59. Del Pont, Fall von Darmmilzbrand. Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, **Ref. 48**, 1911, S. 226.
60. Dengler, Die Desinfektionswirkung von Sagrotan bei Verwendung optimaler Nährböden zur Nachkultur. Hyg. Rundschau 1918, S. 1 und 37.
61. Djoubelieff, Diagnostic expérimental du charbon bactérien par la recherche de l'antigène. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **72**, 1912, p. 450 u. Revue gén. de méd. vét. **20**, 1912, p. 593.
62. Dold und Aoki, Beiträge zur Anaphylaxie. Zeitschr. f. Hyg. **75**, 1913, S. 29.
63. Dubois, Versuche, Schafe gleichzeitig gegen Milzbrand und Pocken zu impfen. Rev. gén. méd. vét., Nr. 345.
64. Edelman, Der Milzbrand unter den Rindern des Königreichs Sachsen in den Jahren 1859—1916. Arch. wiss. u. prakt. Tierheilk., Suppl. **44**, 1918, S. 489.
65. Ehrlich und Gonder, Chemotherapie. Handb. d. path. Mikroorganismen **3**, 1913, S. 369.
66. Eichhorn und Kelser, Versuche über Impfung gegen Milzbrand. U. S. Depart. of Agricult. Bur. of anim. Industry Bull. 340, Washington 1915 und Chem. Zentralblatt **1**, 1916, S. 518.
67. — — Journ. of Agricult. research 1917 (nach Kraus).
68. Eigen, Hyperimmunisierung des Pferdes zur Gewinnung von Antimilzbrandserum. Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, **Orig. 56**, 1913, S. 357.
69. Einecker, Über einige neuere Desinfektionsmittel. Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt **38**, 1911, S. 139.
70. — Bakteriologische Bemerkungen zu „Darmmilzbrand bei Menschen“. Med. Klinik 1918, S. 1162.
71. Eisenberg, Untersuchung über die Variabilität der Bakterien. I. Mitteilung. Über sporogene und asporogene Rassen des Milzbrandbazillus. Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, **Orig. 63**, 1912, S. 305.

72. Eisenberg, Untersuchungen über halbspezifische Desinfektionsvorgänge. I. Mitteilung über die Wirkung von Farbstoffen auf Bakterien. Vitalfärbung-Entwicklungshemmung. Ebenda **71**, 1913, S. 420.
73. — Untersuchungen über die Variabilität der Bakterien. III. Weitere Untersuchungen über das Sporenbildungsvermögen bei Milzbrandbazillen. Ebenda **73**, 1914, S. 81.
74. Elsässer und Siebel, Lokaler Milzbrand beim Schweine. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Jahrg. **22**, 1912, S. 209 u. 230.
75. van der Elst, Procédé général pratique de mise évidence des microbes. Ann. de méd. vét. **62**, 1913, p. 328.
76. Emmerich und Loeb, Über Erhöhung der natürlichen Resistenz gegen Infektionskrankheiten durch Chlorkalzium. Arch. f. Hyg. **80**, 1913, S. 261.
77. Engler, Experimentelle Untersuchungen hinsichtlich der für die Bewirkung der Sporulation des Milzbrandbazillus geeignetsten Substrate vermittels des „Straßburger Verfahrens“ zum Nachweis von Milzbrand. Dissert. Bern 1911.
78. Enoch, Zum Nachweis der Milzbranderreger im Fischmehl. Berl. tierärztl. Wochenschrift 1914, S. 361.
79. Eurich, The cultivation of anthrax bacilli from wool and hair. Journ. of pathol. and bacteriol. **17**, 1912, p. 249.
80. — Anthrax in the wollen industry. Proc. of the roy. soc. of med. Epid. sect. **5**, 1913, p. 219.
81. Mc. Farland, Bacillus anthracis similis. Zentralbl. f. Bakteriologie, Abt. I, **Orig. 24**, 1898, S. 556.
82. Favero, Beitrag zur Diagnose des Milzbrandes mittels der Ascolischen Reaktion (Thermopräzipitinmethode). Fol. Serol. **7**, 1911, S. 804.
83. Ficker, Robert Koch, Die Ätiologie der Milzbrandkrankheit, begründet auf die Entwicklungsgeschichte des Bacillus anthracis. Klassiker d. Med. v. Sudhoff **9**, 1910.
84. Fischer, Die Bekämpfung der Milzbrandgefahr in den Roßhaarspinnereien, Haar- und Borstenzurichtereien, Bürsten- und Pinselmachereien. Schriften a. d. Gesamtgebiet d. Gewerbehyg. 1914, Heft 4, S. 20.
85. Fischeoder, Beiträge zur Kenntnis des Milzbrandes. Zentralbl. f. Bakteriologie, Abt. I, **Orig. 51**, 1909, S. 320.
86. — Untersuchungen über den Nachweis des Milzbrandes. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. **37**, 1910, S. 46.
87. — Nochmals zur Schutzwirkung der Milzbrandkapsel, Zentralbl. f. Bakteriologie, Abt. I, **Orig. 60**, 1911, S. 142.
88. — Die Feststellung des Milzbrandes nach dem Verfahren von Ascoli. Ebenda, **12**, S. 84 u. 169.
89. — Die heutigen Hilfsmittel zur Sicherstellung des Milzbrandes. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1913, S. 640, 658 u. 675.
90. — Die Feststellung des Milzbrandes nach dem Verfahren von Ascoli und Schütz-Pfeiler. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasit. Krankh. u. Hyg. d. Haustiere **13**, 1913, S. 317.
91. Fitch, Organisms morphologically resembling anthrax bacteria. Rep. of the New York State veterinary College for the year 1909/10, p. 200.
92. Foth, Zur bakteriologischen Diagnose des Milzbrandes. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1919, S. 398.
93. — Die Kapsel des Milzbrandbazillus. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasit. Krankh. u. Hyg. d. Haustiere **21**, 1920, S. 57.
94. — und Schubert, Milzbrandsporennachweis im Fischmehl. Berl. tierärztl. Wochenschrift 1914, S. 76.
95. — Untersuchungen über den Wert der rohen Schwefelsäure für die Unschädlichmachung von Seuchenabwässern. Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 1915, S. 287.
96. Flemming, Die Serodiagnose des Milzbrandes vermittels der Ascolischen Thermopräzipitationsmethode. Ebenda 1912, S. 81, 97 u. 113.
97. Floris, Die Thermopräzipitinreaktion nach Ascoli bei der Milzbranddiagnose. Ebenda 1912, S. 211.
98. Fortineau, Traitement du charbon par la pyocyanéine. Paris méd. 1912, p. 402.
99. — et Charles, Essais de traitement du charbon bactérien par les injections de cultures pyocyaniques stérilisées. Cpt. rend. acad. des scienc. **158**, 1914, p. 1035.

100. Francke, Maßnahmen zur Bekämpfung des Schweinemilzbrandes. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1914, S. 465.
101. — und Profé, Zum Nachweise des Milzbranderregers in Fischmehl. Ebenda 1914, S. 229.
102. Fraenkel, Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 844.
103. Fröhlich, Kasuistischer Beitrag zur Beurteilung des Milzbrandes beim Schweine. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1914, S. 193.
104. Fröhner-Zwick, Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie der Haustiere. Teil 1, 2, 1919, S. 1.
105. Fürst, Über Antagonismus zwischen Vakzine und Milzbrand. Arb. a. d. Reichsgesundheitsamte 52, 1920, S. 93.
106. Fukuda, Experimentelle Untersuchungen über Milzbrandinfektion bei Ratten. Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, Orig. 84, 1920, S. 516.
107. Gärtner, Beiträge zur tropischen Veterinärmedizin. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1920, S. 501.
108. — und Dammann, Gutachten des Reichsgesundheitsrats über das Auftreten des Milzbrandes unter dem Rindvieh im Schmeiegebiet und über den Zusammenhang dieses Auftretens mit der Verunreinigung des Schmeiebaches durch Abwässer von Gerbereien in der Stadt Ebingen. Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte 25, 1907, S. 416.
109. De Gasperi, La réaction Ascoli dans le diagnostic du charbon bactérien. Rev. de méd. vét. 18, 1911, p. 553 u. Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, Orig. 61, 1912, S. 184.
110. Gegenbauer, Über das Seymour-Jonessche Sublimat-Ameisensäureverfahren zur Desinfektion milzbrandiger Felle und Häute. Arch. f. Hyg. 87, 1918, S. 289.
111. — Saprophytisches Wachstum von Milzbrandkeimen auf tierischen Haaren. Ebenda 89, 1920, S. 202.
112. — und Reichel, Die Desinfektion milzbrandiger Häute und Felle in Salzsäure-Kochsalzgemischen. Ebenda 78, 1913, S. 1.
113. — — Zur Desinfektion milzbrandiger Felle und Häute. Zeitschr. f. öff. Gesundheitspflege 1916, Heft 1 u. 2.
114. Gerlach, Zur Frage der Wirksamkeit von normalem Serum bei der Milzbrandinfektion. Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, Orig. 84, 1920, S. 306.
115. Glage, Schweinemilzbrand-Fischmehl-Knochenmehl. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1914, S. 285.
116. — Wissenschaftliche und praktische Fragen beim Milzbrand der Schweine. Ebenda 1914, S. 576.
117. Glücksmann und Gobbi, Desinfizierende Wirkung des Solargyls. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 2788.
118. Glynn and Lewis, The detection of anthrax spores in industrial material. Journ. of Hyg. 12, 1912, p. 227.
119. v. Gintl und Rambouzek, Versuche mit Grotan. Chemiker-Zeit. Jahrg. 38, 1914, S. 221.
120. v. Gonzenbach, Auffallend reichlicher Befund von Milzbrandsporen in der Erde eines Abdeckplatzes. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 79, 1915, S. 336.
121. Gottstein, Ein Beitrag zur Milzbranddiagnose. Hyg. Rundschau 1902, S. 1185.
122. Grabert, Über den Nachweis von Milzbranderregern im Knochenmark. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasit. Krankh. u. Hyg. d. Haustiere 16, 1915, S. 324.
123. Gräf, Zur Behandlung des äußeren Milzbrandes. Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 870.
124. Granucci, Die Ascolische Präzipitinreaktion bei Milzbrand. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasit. Krankh. u. Hyg. d. Haustiere 10, 1911, S. 454.
125. Graßberger, Die Desinfektion in Theorie und Praxis. Leipzig 1913.
126. Graul, Milzbrand bei Schweinen. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1919, S. 296.
127. Greif, Toxikologische und therapeutische Versuche mit Kreolin am gesunden und künstlich mit Milzbrand und Hühnercholera infizierten Kaninchen. Dissert. Bern. 1911.
128. Greve, Beobachtungen über das Auftreten des Milzbrandes im Herzogtum Oldenburg und dessen Ursache. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1915, S. 133.

129. Gsell, Über einen durch Neosalvarsaninjektion geheilten Fall von Milzbrand. Korrespondenzbl. Schweizer Ärzte 1918, Nr. 45.
130. Häußler, Über die Wirkung von Arsensalzen auf Bakterien, speziell auf Milzbrandbakterien. Dissertat. Heidelberg 1914.
131. Haffner, Ein Fall von Lymphdrüsenmilzbrand beim Rinde. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., Jahrg. 24, 1914, S. 317.
132. Hailer, Die Abtötung von Milzbrandsporen an Häuten und Fellen durch Säure-Kochsalzlösungen. Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte 47, 1914, S. 69.
133. — Die Abtötung von Milzbrandsporen an Häuten und Fellen durch Natronlauge. Ebenda 50, 1915, S. 96.
134. Hall, On the immunity possessed by white rats against anthrax. Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, Orig. 66, 1912, S. 293.
135. Hartleb und Stutzer, Das Vorkommen von Bacillus pseudanthracis im Fleischfutttermehl. Ebenda, Abt. II, 3, 1897, S. 129 und 179.
136. Havas, Die Serumbehandlung des Milzbrandes. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, 119, 1914, S. 385.
137. Heffter, Milzbrand bei Schweinen. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1913, S. 326.
138. Heim, Lehrbuch der Bakteriologie. 4. Aufl., 1911, S. 297.
139. Heine mann, Der äußere Milzbrand des Menschen. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. 119, 1912, S. 309.
140. — Zur Behandlung des äußeren Milzbrandes. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 224 u. Med. Klinik 1913, S. 513.
141. Henri, Etude de l'action métabiotique des rayons ultraviolets. Production de formes de mutation de la bactérie charbonneuse. Cpt. rend. séances de l'acad. de scienc. 158, 1914, p. 1032.
142. L'Héritier, Fleury et Tribout, Moutons algériens et bactérie charbonneuse. Bull. de la soc. de pathol. exot. 5, 1912, p. 336.
143. Herzog, Über die hämorrhagische Leptomeningitis und die Lymphadenitis bei Milzbrand. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 60, 1915, S. 513.
144. Heß, Beitrag zur Sektionsdiagnose „Milzbrand“ beim Rinde. Dtsch. tierärztl. Wochenschrift 1913, S. 541.
145. — H., Die Bedeutung der Kapsel für die Virulenz des Milzbrandbazillus. Arch. f. Hyg. 89, 1920, S. 237.
146. Hilgermann und Marmann, Untersuchungen über die durch Gerbereien verursachten Milzbrandgefahren und ihre Bekämpfung; Nachprüfung der von Seymour-Jones und Schattenfroh vorgeschlagenen Desinfektionsmethoden milzbrandhaltiger Rohhäute. Arch. f. Hyg. 79, 1913, S. 168.
147. Himmelstoß, Verbreitung des Milzbrandes durch Gerbereien. Münch. tierärztl. Wochenschr. 1914, S. 561 u. 586.
148. Hoffmann, Der Nachweis des Milzbrandes nach Ascoli an mit Blut getränktem Filtrierpapier. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1913, S. 680.
149. Holmes, A note on the Mc Fadyean staining reaction for anthrax bacilli. Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, Ref. 62, 1914, S. 69.
150. Hoppe, Verbreitung milzbrandähnlicher Bazillen in der Außenwelt. Dissertat. Leipzig 1908.
151. Hruška, Untersuchungen über die Bakterizidie des Harnes gesunder Tiere. Wien. tierärztl. Wochenschr. 1917, S. 415.
152. Hueppe und Wood, Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Saprophytismus und Parasitismus. I. Über Schutzimpfungen gegen Milzbrand. Berl. klin. Wochenschrift 1889, S. 347.
153. Hutyra und Manninger, Spezifische Abbaufemente gegen Zellbestandteile von Bakterien. Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, Orig. 76, 1915, S. 456.
154. — — Über die Wirksamkeit des normalen Serums bei der Milzbrandinfektion. Ebenda 83, 1919, S. 518.
155. — -Marek, Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere. 5. Aufl., 1, 1920, S. 1.
156. Jaenisch, Ein neuer Fall von Milzbrandnachweis im Schweinemastfutter. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Jahrg. 24, 1913, S. 53.
157. — Beitrag zum Nachweis von Milzbrand. Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 305.

158. Jahn, Pyricit., Ein neues Desinfektionsmittel für die Schlachthofpraxis. Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte 47, 1914, S. 45.
159. Jarmai, Über die hämolytische Wirkung des Milzbrandbazillus und der milzbrandähnlichen Saprophyten. Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, Orig. 70, 1913, S. 72.
160. Isabolinsky, Salvarsan bei Milzbrand und Wut. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. Therap., Orig. 17, 1913, S. 353.
161. — Über den diagnostischen Wert der Präzipitationsreaktion nach Ascoli bei Milzbrand. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasit. Krankh. u. Hyg. der Haustiere 14, 1913, S. 466.
162. — und Patzewitsch, Serumdiagnose des Milzbrandes nach Ascoli. Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, Ref. 55, 1912, S. 165.
163. — und Smoljan, Über die Wirkung einiger Anilinfarbstoffe auf Bakterien. Nebst einem Beitrag über die Farbstofffestigkeit der Bakterien. Ebenda 73, 1914, S. 413.
164. Junack, Beitrag zur Pathogenese des Milzbrandes. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., Jahrg. 23, 1913, S. 398.
165. Kaesewurm, Über einen bei der bakteriologischen Nachprüfung der Milzbranddiagnose durch das Plattenkulturverfahren differentialdiagnostisch in Betracht kommenden sogenannten Pseudomilzbrandbazillus. Ebenda 1904, S. 137.
166. Kallert, Wanddesinfektion durch direktes Besprayen mit Formalinlösung. Desinfektion 1912, Heft 10/11.
167. KerCELLI, Contribution à l'étude de la propagation du charbon par le chien. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 77, 1914, p. 263.
168. Klimmer, Schutz- und Heilimpfung gegen Milzbrand, Handbuch der Serumtherapie und Serumdiagnostik in der Veterinärmedizin. Leipzig 1911.
169. — Veterinärhygiene. II. Aufl. 1914, S. 53.
170. Koch, Milzbrand durch Insektenstich. Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, Ref. 57, 1913, Beiheft, S. 279.
171. Kodama, Über Kapselbildung der Milzbrandbazillen auf Schrägagar. Ebenda, Orig. 62, 1912, S. 177.
172. — Die Ursache der natürlichen Immunität gegen Milzbrandbazillen. Entstehung, Wesen und Beschaffenheit der Kapsel. Ebenda 68, 1913, S. 373.
173. Koelsch, Der Milzbrand und seine sozialhygienische Bedeutung für Landwirtschaft und Industrie. München 1918.
174. Köhler, Die kulturellen Eigenschaften der verschiedenen Pseudomilzbrandbazillen unter besonderer Berücksichtigung ihres Vorkommens im Fischmehl. Dissertat. Hannover 1919 u. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1921, S. 25.
175. Köhne, Beitrag zur Kenntnis arzneifester Bakterienstämme. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig. 20, 1914, S. 531.
176. Kraus y Beltrami, Estudios sobre la vacuna anticarbunclosa. Necasidad de un controlor oficial. Rev. del inst. bacteriol. Buenos Aires 1, 1918, p. 133.
177. — — Estudios sobre la vacuna anticarbunclosa y sobre los accidentes postvacunales. Ibid. 2, 1919, p. 98. Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, Ref. 70, 1920, S. 435.
178. — — Estudios sobre la inmunidad en el carbunco bacteridiano. II. Sobre la suerte de los bacilos de carbunco virulentos e atenuados (vacuna), en la oveja sana y en la inmunizada. Ebenda, Ref. 70, 1920, S. 435.
179. — — Über die experimentelle Prüfung der Wirksamkeit des normalen Rinderserums gegenüber der Milzbrandinfektion. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig. 31, 1921, S. 93.
180. Kraus, Beltrami, Penna und Cuenza, Über die Wirksamkeit des normalen Rinderserums beim Milzbrand des Menschen. Wien. klin. Wochenschr. 1917, S. 553 u. 556.
181. Kronberger, Ein Fall von Lungenmilzbrand mit günstigem Ausgang. Beitr. z. Klinik d. Tuberk. 38, Heft 3/4.
182. Lagerberg, Vergleichende Untersuchungen über die Widerstandsfähigkeit der Sporen und der vegetativen Formen einiger sporenbildender Bakterien gegenüber ultraviolettem Licht. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig. 29, 1919, S. 186.

183. Lammert, Nachweis von Milzbrand in Futtermitteln mit Hilfe der Präzipitationsmethode. Dissertat. Hannover 1913.
184. Lange, Diskussionsbemerkung. Zentralbl. f. Bakteriolog., Abt. I, Ref. 57, 1913, Beiheft, S. 279.
185. — L., Versuche über die Einwirkung von 1%iger Cyllinlösung auf Milzbrandsporen. Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte 45, 1913, S. 92.
186. — und Rimpau, Versuche über die Dampfdesinfektion von milzbrandhaltigem Materiale bei Einbettung der Sporen in Schmutz u. dgl. Ebenda, 45, 1913, S. 59 u. Fortschr. d. Med. 1914.
187. Laubenheimer, Über die Desinfektion von Tierhaaren zur Verhütung von gewerblichem Milzbrand. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 70, 1912, S. 321.
188. Lauffmann, Bericht über die Fortschritte in der Gerbereichemie in den Jahren 1913—1915. Kolloid-Zeitschr. 19, 1916, S. 42.
189. Lauenstein, Untersuchungen über die hämolytische Wirkung von Bakterien. Dissertat. Hannover 1913.
190. Levy, Seventh Report of Michigan Academy of Sciences 1905, p. 173 (nach Fitch).
191. Lewin, Gutachten. Innerer Milzbrand als Unfallkrankheit. Med. Klinik 1913, S. 322.
192. Malm, Die Entdeckung des Milzbrandbazillus. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasit. Krankh. u. Hyg. d. Haustiere 15, 1914, S. 195.
193. Markoff, Studien über Variabilität der Bakterien, zugleich ein Beitrag zur Morphologie und Biologie des Milzbrandbazillus. Ebenda 12, 1912, S. 137.
194. Markus, Lokaler Darmmilzbrand beim Schwein in den Niederlanden. Ebenda. 15, 1914, S. 479.
195. Marasini, Über das Vorhandensein einer den Körper einiger Bakterien umgebenden Hülle und deren besondere Bedeutung. Zentralbl. f. Bakteriolog., Abt. I, Orig. 71, 1913, S. 113.
196. Marx, Die experimentelle Diagnostik, Serumtherapie und Prophylaxe der Infektionskrankheiten. Bibliothek von Coler-Schierning 3. Aufl., 11, 1914, S. 438.
197. Marxer, Anaphylaxie und Milzbrandinfektion. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1912, S. 365.
198. — Zur Toxinbildung des Milzbrandbazillus. Zeitschr. f. Immunitätsforsch u. exp. Therap., Orig. 13, 1912, S. 309.
199. — Technik der Impfstoffe und Heilsera. Braunschweig 1915.
200. Matthias und Blohmke, Beitrag zur Pathologie und Klinik des menschlichen Milzbrandes. Dtsch. med. Wochenschr. 1914, S. 1860.
201. Matsui, Veränderungen von Bakterien im Tierkörper. X. Versuche über die Widerstandsfähigkeit kapselhaltiger und kapselloser Milzbrandbazillen. Zentralbl. f. Bakteriolog., Abt. I, Orig. 75, 1915, S. 394.
202. Mayrhofer, Zur Kenntnis der Salvarsantherapie. Dissertat. Heidelberg 1914.
203. Merres, Untersuchungen über die Einwirkungen des Antiformins auf pathogene Bakterien und Akarusmilben bei Hunden. Dissertat. Hannover 1913.
204. Meyer, Zum Nachweis der Milzbranderreger im Fischmehl. Zentralbl. f. Bakteriolog., Abt. I, Orig. 85, 1903, S. 177.
205. — Über einen Fall von lokalem Schweinemilzbrand und seine mutmaßliche Ätiologie. Zeitschr. f. Fleisch- und Milchhyg. Jahrg. 23, 1913, S. 391.
206. Mießner, Fische als Milzbrandbazillenträger. Zentralbl. f. Bakteriolog., Abt. I, Ref. 57, 1913, Beiheft S. 274.
207. — und Lange, Desinfektion mit heißer Preßluft in dem Voudranschen Apparat. Arch. wiss. u. prakt. Tierheilk. 43, 1917, S. 329.
208. — und Lütje, Untersuchungen über den Milzbrand bei Schweinen. Ebenda 40, 1914, S. 245.
209. Mitzmain, Experimental insect transmission of anthrax. Publ. Health Reports 1914, p. 75.
210. Moegle, Zur Desinfektion milzbrandhaltiger Häute und Felle. Zentralbl. f. Bakteriolog., Abt. I, Orig. 66, 1912, S. 442.

211. Mollet, Beiträge zur Ätiologie des Milzbrandes. Die Bedeutung von Krähe und Fuchs für die Verbreitung dieser Krankheit. *Schweiz. Arch. f. Tierheilk.* **55**, 1913, S. 413 u. *Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, Orig.* **70**, 1913, S. 19.
212. Mokrzecki, Zur Salvarsanbehandlung des Milzbrandes. *Münch. med. Wochenschr.* 1913, S. 1089.
213. Müller, A., Die Resistenz der Milzbrandsporen gegen Chlor, Pickelflüssigkeit, Formaldehyd und Sublimat. *Arch. f. Hyg.* **89**, 1920, S. 363.
214. — M., Über das Vorkommen von asporogenem Milzbrand unter natürlichen Verhältnissen. *Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, Orig.* **66**, 1912, S. 501.
215. — Quantitative Untersuchungen über Bakterienanaphylaxie. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig.* **14**, 1912, S. 426.
216. Müllschitzky, Zur Ätiologie des Fütterungsmilzbrandes. *Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasit. Krankh. u. Hyg. d. Haustiere* **11**, 1912, S. 208.
217. Negrone, Diagnosi delle pelli carbonchiosi col metodo Ascoli (nach Pfeiler).
218. Neißer, Milzbrand. *Lehrb. d. Mikrobiologie v. Friedberger und Pfeiffer* **2**, 1919, S. 421.
219. Neufeld, Diskussionsbemerkung. *Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, Ref.* **57**, 1913, Beiheft S. 279.
220. — und Schiemann, Über die Wirkung chemotherapeutischer Stoffe auf verschiedene Bakterien. *Ebenda, Ref.* **57**, 1913, Beiheft, S. 183.
221. Neumark, Afridol und Afridolseife. Untersuchungen über die desinfizierenden Eigenschaften eines neuen chemischen Präparates. *Hyg. Rundschau* 1912, S. 1353.
222. Nevermann, Zur Schaffung eines Futtermittelgesetzes. *Berl. tierärztl. Wochenschr.* 1915, S. 18.
223. Nickl, Über das Wirkungsbereich der Alexine im Blutserum der Haustiere. *Arch. f. Hyg.* **89**, 1920, S. 355.
224. Nieberle, Beiträge zur Pathogenese und pathologischen Histologie des intestinalen Milzbrandes beim Schwein. *Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasit. Krankh. u. Hyg. d. Haustiere* **14**, 1913, S. 41.
225. Niens, Fische als Milzbrandbazillenträger. *Berl. tierärztl. Wochenschr.* 1913, S. 610.
226. Nitta, Die Milzbrandschutzimpfung in Japan. *Bull. of the Inst. of infect. Diseases of Animals* 1913, Nr. 1.
227. Oppermann, Anaphylaxie bei Rindern nach Milzbrandserumimpfung. *Dtsch. tierärztl. Wochenschr.* 1919, S. 390.
228. Orlando e Valentini, Aislamiento del Bacillus Anthracis. Modification del metodo de Straßburg. *Revista Zootecnica* **5**, 1914, p. 457.
229. Oseander, Beiträge zur Diagnose des Milzbrandes mittels der Präzipitationsmethode nach Ascoli. *Dissertat. Stuttgart* 1912.
230. von Ostertag, *Handbuch der Fleischschau* **2**, 1913, S. 283.
231. Otto und Boehncke, Die Wertbemessung der Schutz- und Heilsera. *Kolle-Wassermann Handb. d. pathog. Mikroorg. II. Aufl.* **2**, 1913, S. 1175.
232. Ottolenghi, Ricerche sperimentali su tre bacilli simili al bacillus anthracis. *Baumgartens Jahresber.* 1903, S. 173.
233. Page, British industrial anthrax. *Journ. of Hyg.* **9**, 1909, S. 279 u. 359.
234. Pallesen, Versuche mit Chlor-Kresoltabletten „Grotan“. *Hyg. Rundschau* 1913, S. 113.
235. Parhon et Savini, Essais de culture microbienne sur milieux glandulaires. I. Thyroide. *Cpt. rend. soc. de biol.* **78**, 1915, p. 161.
236. Patzewitsch und Isabolinsky, Ein Beitrag zur Technik der Gewinnung von Schweinerotlauf- und Milzbrandheileris. *Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, Orig.* **68**, 1913, S. 117.
237. Peuna, Sobre el tratamiento del carbunclo humano con suero normal de bovino. *Cpt. del inst. bacteriol. (Buenos Aires)* **1**, 1918, p. 116.; *Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, Ref.* **70**, 1920, S. 436.
238. —, Cuenca und Kraus, Behandlung des menschlichen Milzbrandes mit Normalrinderserum. *Berl. tierärztl. Wochenschr.*, 1920, S. 446.

239. Peppmüller, Berl. klin. Wochenschr. 1914, S. 667.
240. Pettersson, Über den Verlauf der durch Serum und durch Leukozytenextrakt hervorgerufenen Bakteriolyse. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig.** **26**, 1917, S. 305.
241. — Sur les conditions de la bactéricidie provoqué par les substanes leucozytaires chez l'animal. Ann. de l'inst. Pasteur **32**, 1918, p. 511.
242. Pfeiler, Die Präzipitinreaktion und der Milzbrand des Schweines. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1912, S. 463.
243. — Die Erkennung der bakteriellen Infektionskrankheiten mittels der Präzipitationsmethode. Berlin 1918 (Gesamtliteratur über Präzipitation).
244. — Zur Milzbranddiagnose durch Untersuchung des Knochenmarkes. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1919, S. 421.
245. Pfeiler und Drescher, Untersuchungen über das präzipitierende Milzbrandserum. Mitt. d. Kais. Wilh.-Inst. f. Landwirtsch. in Bromberg **5**, 1913, S. 281.
246. — — Untersuchungen über die Beziehungen der Pseudomilzbrandbazillen zu den Milzbranderregeren mittels der Präzipitationsmethode. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasit. Krankh. u. Hyg. d. Haustiere **13**, 1913, S. 391.
247. — und Holtzhauer, Zum Nachweis des Milzbrandpräzipitins in einem atypisch liegenden Falle in der Haut eines Rindes. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1919, S. 37.
248. — und Neumann, Untersuchungen über die Nachweisbarkeit der Milzbranderreger. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. **38**, 1912, S. 266.
249. — und Rehse, Zum Nachweis des Milzbrandpräzipitins in einer Probe Lehmerde. Landw. Zentralbl. f. d. Prov. Posen 1918, Heft 20.
250. — und Scheyer, Ein Beitrag zur Bewertung der Methoden für die bakteriologische und serologische Milzbranddiagnose mit besonderer Berücksichtigung des mikroskopischen Nachweises. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1916, S. 25.
251. — und Weber, Über den Nachweis des Milzbrandes beim Schweine unter besonderer Berücksichtigung der Präzipitationsmethode. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasit. Krankh. u. Hyg. d. Haustiere **16**, 1914, S. 287, 345 und 407.
252. Pickenbach, Beitrag zur Milzbrandkrankung in der Lederbranche. Ärztl. Sachverst.-Zeit. 1914, Nr. 18.
253. Plessow, Über Zufälle bei der Milzbrandimpfung mit anaphylaktischen Erscheinungen. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1919, S. 331.
254. — Zur Anaphylaxiegefahr bei Impfung gegen Milzbrand der Rinder. Ebenda 1919, S. 501.
255. — Ergänzungen zur Abhandlung von Schern. Ebenda 1920, S. 124.
256. Pokschischewsky, Zur Frage über die biologische Einheit des Bacillus anthracis und pseudoanthracis. Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, **Ref.** **59**, 1914, S. 194.
257. — Über die Biologie der Pseudomilzbrandbazillen. Beiträge zur Differentialdiagnose der Milzbrand- und Pseudomilzbrandbazillen. Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte **47**, 1914, S. 541.
258. Polenske, Über ein Verfahren zur Unterscheidung von sterilisiertem und nicht sterilisiertem Knochenmehl. Ebenda **38**, 1912, S. 559.
259. Pollak, Die Diagnose der Milzbrandsepsis aus dem Lumbalpunktat. Wien. klin. Wochenschr. 1912, S. 1702.
260. Poppe, Diskussionsbemerkung. Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, **Ref.** **57**, 1913, Beiheft, S. 277.
261. — Über den Einfluß niedriger Temperaturen auf Milzbrandbazillen. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Jahrg. **24**, 1914, S. 485.
262. Praetorius, Milzbranddiagnose durch Untersuchung des Liquor cerebrospinalis. Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, **Ref.** **61**, 1914, S. 388.
263. Preller, Milzbrand beim Schweine. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. Jahrg. **23**, 1913, S. 303.
264. Profé, Beitrag zur Kenntnis der Präzipitinreaktion als Hilfsmittel für die Milzbranddiagnose. Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, **Orig.** **64**, 1912, S. 185.
265. Quevedo y Maag, La seroprecipitation en el carbunco. Rev. zootécnica (Buenos Aires) **4**, 1912, p. 239.

266. Raebiger, Ein Beitrag zu den Erhebungen über den Schweinemilzbrand. *Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg.* Jahrg. 23, 1912, S. 111.
267. — und Seibold, Die Feststellung des Milzbrandes nach dem Verfahren von Ascoli und Schütz-Pfeiler. *Dtsch. tierärztl. Wochenschr.* 1914, S. 145.
268. Rautmann, Untersuchungen über den Desinfektionswert stark bewegter trockener Heißluft. *Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, Orig.* 77, 1915, S. 50.
269. Rebentisch, Die Milzbrandgefahr in Gerbereibetrieben und ihre Bekämpfung. *Dtsch. Lederindustriegenossenschaft Mainz.*
270. Regensburger, Über Milzbrand. *Münch. med. Wochenschr.* 1914, S. 1651.
271. Reichel und Gegenbauer, Über Milzbrandinfektiosität und Desinfektion von Fellen und Häuten. *Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, Ref.* 55, 1912, S. 120.
272. — — Infectivity and disinfection of anthrax in skins and hides. *Ebenda, Ref.* 61, 1914, S. 388.
273. Reimers, Das Vorkommen der Milzbranderkrankungen unter dem Rindvieh und den Schweinen und ihr Zusammenhang mit dem Verfüttern von Schrot aus russischer Gerste. *Berl. tierärztl. Wochenschr.* 1914, S. 650.
274. Reinhardt, Erfahrungen mit der Ascolischen Präzipitinreaktion zum Nachweis des Milzbrandes. *Monatshefte f. prakt. Tierheilk.* 21, 1920, S. 268.
275. Reiter, Über die Gewinnung resistenter Milzbrandsporen. *Arch. f. Hyg.* 89, 1920, S. 191.
276. Reye, Innerer Milzbrand. *Münch. med. Wochenschr.* 1914, S. 844.
277. Richter, Milzbrand als Kriegsseuche. *Berl. klin. Wochenschr.* 1914, S. 1884.
278. Rickmann, Die Wertbemessung und Verwendung der Antikörper des *Bacillus anthracis*. *Dtsch. tierärztl. Wochenschr.* 1914, S. 1 u. 18.
279. — und Joseph, Auswertung des präzipitierenden Milzbrandserums. *Berl. tierärztl. Wochenschr.* 1913, S. 591.
280. — — Erwiderung zu Dr. Tempels „Eignet sich die Ascolireaktion für die Praxis des beamteten Tierarztes?“ *Dtsch. tierärztl. Wochenschr.* 1913, S. 501.
281. — — Herstellung, Prüfung und Anwendung der Milzbrandimpfstoffe „Hoechst“ und über ihre bisherigen Erfahrungen in der Praxis. *Ebenda* 1913, S. 921.
282. — — Beitrag zur Bekämpfung des Milzbrandes unter besonderer Berücksichtigung der Prüfung von Impfstoffen. *Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasit. Krankh. u. Hyg. d. Haustiere* 13, 1913, S. 402.
283. Rittelmann, Untersuchungen über die innere Desinfektionswirkung des Kaliumgoldcyanids gegenüber dem *Bacillus anthracis* und *Bacillus paratyphi*. *Dissertat. Stuttgart* 1912.
284. Rochs, Zur Pathologie des gastro-intestinalen Milzbrandes beim Menschen. *Virchows Arch.* 222, 1916, S. 322.
285. Rohland, Die Klärung, Reinigung und Desinfektion der städtischen und Fabrikabwässer. *Zeitschr. f. Hyg.* 80, 1915, S. 350.
286. — Milzbrand und Abwässerfrage. *Deutsch. tierärztl. Wochenschr.* 1915, S. 376.
287. — Abwasser und Milzbrand. *Halbmonatsschr. f. soz. Hyg. u. prakt. Med.* 1916, S. 16.
288. Rolly, Über die Nutzenanwendung der neueren Forschungsergebnisse auf dem Gebiete der Serumtherapie in der Praxis. *Therapie d. Gegenw.* 1912, S. 439.
289. Roncaglio, Neuerer Beitrag zur Kenntnis der Thermopräzipitinreaktion Ascolis bei Milzbrand. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig.* 12, 1912, S. 380.
290. Roos, Über die Einwirkung von Salvarsan auf Milzbrandbazillen. *Ebenda, Orig.* 15, 1912, S. 487.
291. Roßhaur, Über *Bacillus pseudoanthracis*. *Dissertat. Straßburg* 1902/03.
292. Roth, G., Das Schicksal der Milzbrandkeime in der Stalljauche. *Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, Orig.* 63, 1912, S. 372.
293. — B., Über Milzbrandverdacht. *Berl. tierärztl. Wochenschr.* 1919, S. 106.
294. Rothschild, Darmmilzbrand beim Menschen. *Med. Klinik* 1918, S. 1160.
295. Rotky, Veränderungen von Bakterien im Tierkörper. VIII. Versuche über die Kapselbildung des Milzbrandbazillus. *Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, Orig.* 74, 1914, S. 285.

296. Rubner, Untersuchungen über die Erwärmung poröser Objekte durch gesättigte Wasserdämpfe bei künstlich erniedrigter Siedetemperatur. Arch. f. Hyg. 56, 1906, S. 209.
297. Ruoff, Die Einwirkung des elektrischen Lichtes und seiner einzelnen Strahlen auf pathogene und chromogene Bakterien. Dissertat. Stuttgart 1912.
298. Ruppert, Beitrag zur Ascolischen Präzipitindiagnose bei Milzbrand. Mitt. d. Kaiser Wilhelm. Inst. f. Landw., Bromberg 4, 1912, S. 243.
299. Sasaki, Takaoki und Otsuka, Experimentelle Untersuchungen über die Schwefelwasserstoffentwicklung der Bakterien aus Cystin und sonstigen Schwefelverbindungen. Biochem. Zeitschr. 39, 1912, S. 208.
300. Schäfer, Die bakteriologische Untersuchung des Darminhalts als Mittel zur Feststellung des Milzbrandes. Dissertat. Stuttgart 1912.
301. Schaible, Milzbrand bei Pferden. Mitt. d. Vereins bad. Tierärzte 1912, S. 180.
302. Schattenfroh, Ein unschädliches Desinfektionsmittel für milzbrandinfizierte Häute und Felle. Wien. klin. Wochenschr. 1911, S. 735.
303. Schels, Untersuchungen über das Auftreten der Anaphylaxie nach Impfungen gegen Milzbrand. Dissertat. Berlin 1914.
304. Schern, Zur Anaphylaxie bei Impfungen gegen Milzbrand. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1920, S. 124.
305. Schiele, Untersuchungen über die postmortale bakteriologische Milzbranddiagnose durch Anlegen von Kulturen aus der Haut. Dissertat. Stuttgart 1911.
306. Schiemann, Weitere Untersuchungen über die Wirkung chemotherapeutischer Mittel in vitro. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig. 24, 1915, S. 167.
307. Schlegel, Bericht über die Tätigkeit des tierhygienischen Instituts der Universität Freiburg im Jahre 1912. Zeitschr. f. Tiermed. 17, 1913, S. 321 u. 369.
308. — Milzbrand bei Schweinen. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1913, S. 726, 746, 761, 777, und 797.
309. — Milzbrand beim Schweine. Mitt. d. Vereins bad. Tierärzte 1915, S. 77.
310. — Die Bedeutung des Milzbrandes der Schweine für die Veterinärpolizei und Fleischschau. Ebenda, 13. Jahrg., Nr. 12.
311. — Milzbrand beim Kalb und bei der Ziege. Ebenda 1917, S. 80.
312. Schmitt und Kopp, Eine Massenerkrankung an Milzbrand. Münch. tierärztl. Wochenschr., Jahrg. 57, 1913, S. 904.
313. Schmitz, Beitrag zur Frage des lokalen Milzbrandes beim Schweine. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., Jahrg. 23, 1913, S. 289.
314. Schnürer, Über den Milzbrand bei Schweinen und die Borstendesinfektion. Wien. Arb. a. d. Geb. d. soz. Med. 1910, S. 59.
315. Schoettle, Weitere experimentelle Beiträge zur Frage der Toxinbildung bei den Milzbrandbazillen. Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, Orig. 71, 1913, S. 44.
316. Scholl, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 1128 (Ref.).
317. Schottelius, Chlororesoltabletten „Grotan“. Münch. med. Wochenschr 1912, S. 2674.
318. — Chlor-Xylenol-Sapokresol (Sagrotan), ein neues Desinfektionsmittel. Arch. f. Hyg. 82, 1914, S. 76.
319. Schuberg und Böing, Über die Übertragung von Krankheiten durch einheimische stechende Insekten. Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte 47, 1914, S. 491.
320. — und Kuhn, Übertragung von Krankheiten durch einheimische stechende Insekten. Ebenda 40, 1912, S. 209.
321. Schubert, Einfache Art der Herstellung von haltbaren Kontrollextrakten für die Milzbrandpräzipitation. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1914, S. 151.
322. — Zum Nachweis der Milzbranderreger in Fischmehl. Ebenda 1914, S. 269.
323. Schütt, Vorschläge zu einem etwaigen Futtermittelgesetz. Ebenda 1920, S. 216.
324. Schürmann, Ein Fall von Meningitis, herbeigeführt durch einen milzbrandähnlichen Bazillus. Zeitschr. f. Medizinalbeamte 1916, S. 385.
325. — Bericht über die Tätigkeit des Untersuchungsamtes für ansteckende Krankheiten am Hygienischen Institut der Universität Halle im Jahre 1916. Hyg. Rundschau 1917, S. 177.

326. Schütz und Pfeiler, Der Nachweis des Milzbrandes mittels der Präzipitationsmethode. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. **38**, 1912, S. 207 u. 311.
327. — — Weitere Untersuchungen über den Nachweis des Milzbrandes mittels der Präzipitationsmethode. Ebenda **40**, 1914, S. 395.
328. — — Weitere Untersuchungen über den Nachweis des Milzbrandes mittels der Präzipitationsmethode. Ebenda **41**, 1915, S. 286.
329. Schulz, Beschreibung eines Bazillus, welcher dem Milzbranderreger sehr ähnlich ist. Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, **30**, S. 582.
330. Schwär, Studien über die Präzipitinreaktion nach Ascoli bei Milzbrand. Dissertat. Hannover 1913.
331. Seibold, Vergleichende Wachstumsprüfungen auf Fleischextraktnährböden und den Nährböden nach Pfeiler und Lentz. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1913, S. 685.
332. — Milzbrand beim Schweine. Zugleich ein Beitrag zur Milzbrandpräzipitinreaktion nach Ascoli. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., Jahrg. **23**, 1913, S. 150.
333. Senge, Meningitis purulenta et Encephalitis haemorrhagica nach Lumbalanästhesie, verursacht durch einen eigenartigen Sporenbildner. Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, **Orig. 70**, 1913, S. 353.
334. Ševčík, Experimentelle Beiträge zur Frage der Desinfektion milzbrandsporenhaltiger Häute und Felle. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasit. Krankh. u. Hyg. d. Haustiere **13**, 1913, S. 223 u. 439.
335. — Zur Desinfektion von Milzbrandhäuten. Wien. tierärztl. Monatsschr., Jahrg. **1**, 1914, S. 127.
336. Silva, Contribution à l'étude de la „réaction Ascoli“ (Thermoprécipitine) dans le diagnostic du charbon bactérien. Rev. gén. de méd. vét. **19**, 1912, p. 503.
337. — Experimentelle Untersuchungen über die Spezifität der Ascolischen Thermopräzipitinreaktion bei der Milzbranddiagnose. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasit. Krankh. u. Hyg. d. Haustiere **12**, 1912, S. 98.
338. Simmonds, Hirn- und Hirnhautveränderungen bei Anthrax. Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 844.
339. Sirk, Beitrag zur Differentialdiagnose von Milzbrand- und Pseudomilzbrandbazillen mittels Hämolyse. Wien. tierärztl. Monatsschr., Jahrg. **3**, 1916, S. 33.
340. Skiba, Serumanaphylaxie beim Rinde. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1913, S. 338.
341. Sobernheim, Beitrag zur Frage der Bakterienanaphylaxie. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig. 5**, 1910, S. 619.
342. — Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung von Kraus und Levaditi. Darstellung der Schutzstoffe und Methoden der Schutzimpfung gegen Milzbrand. **1**, 1908, S. 877, Milzbrandserum **2**, 1909, S. 498. Milzbrandserum Erg. Bd. **1**, 1911, S. 105.
343. — Milzbrand. Handb. d. pathog. Mikroorg. v. Kolle-Wassermann. II. Aufl., **3**, 1913, S. 583.
344. Stedefeder, Über Anthrakopepsie. Ein Beitrag zur Frage der Wirkung des Milzbrandbazillus. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1916, S. 49.
345. Steinschneider, Über die Procasche Färbung. Hyg. Rundschau 1913, S. 9.
346. — Beitrag zur Frage der Kapselbildung des Milzbrandbazillus. Ebenda 1913, S. 377.
347. Stemmer, Die bakteriologische Untersuchung der Lunge als Mittel zur Feststellung des Milzbrandes. Dissertat. Stuttgart 1912.
348. Stern, Milzbrandkeime in Fischmehl und Fische als Milzbrandbazillenträger. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1913, S. 765.
349. Stolpe, Vergleichende Untersuchungen über die Desinfektionswirkung des Kresepton A. R. Pearson und des Kreolin Pearson. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **76**, 1914, S. 171.
350. Strümpell, Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten **1**, 1914, S. 162.
351. Süpfle, Über die Wirksamkeit der Formaldehyd-Raumdesinfektion. Arch. f. Hyg. **87**, 1918, S. 235.

352. Süpfle, Über die Bedeutung der Kapsel für die Virulenz des Milzbrandbazillus. *Monatsh. f. prakt. Tierheilk.* **32**, 1921, S. 72.
353. — und Müller, Über die Rolle der Adsorption bei der Einwirkung von Sublimat auf Bakterien. *Arch. f. Hyg.* **89**, 1920, S. 351.
354. Sutherland, The detection of anthrax spores in East India wool and in yarn manufactured therefrom. *Journ. of hyg.* **13**, 1914, p. 403.
355. Suzuki, Reagenzglasversuche über die Wirkungsweise des Milzbrandserums. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig.* **11**, 1911, S. 362.
356. Szász, Über die bakteriologische Diagnostik des Milzbrandes unter Zuhilfenahme der Lunge. *Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasit. Krankh. u. Hyg. d. Haustiere* **11**, 1912, S. 43.
357. — Über die durch das Trinkwasser erzeugten Milzbrandepidemien. *Ebenda* **15**, 1914, S. 442.
358. — Schutz- und Heilimpfung der Schweine gegen Milzbrand. *Ebenda* **19**, 1918, S. 367.
359. — Schutz- und Heilimpfung gegen Milzbrand der Schweine. *Berl. tierärztl. Wochenschrift* 1916, S. 605.
360. Szymanowsky und Zagaja, Ein Beitrag zur Thermopräzipitation beim Milzbrand. *Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasit. Krankh. u. Hyg. d. Haustiere* **12**, 1912, S. 256.
361. Tempel, Eignet sich die Ascolireaktion für die Praxis des beamteten Tierarztes? *Dtsch. tierärztl. Wochenschr.* 1913, S. 468.
362. Thurm, Über die Lebensfähigkeit an Objektträgern angetrockneter ungefärbter und gefärbter Bakterien. *Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, Orig.* **74**, 1914, S. 81.
363. Tilley, A bacteriological study of methods for the disinfection of hides infected with anthrax spores. *Journ. of agricult. research.* **4**, 1915, p. 65.
364. Torraca, Ulteriori ricerche sull'azione battericida di alcuni colloidi metallici sul bacillo del carbonchio. *Pathologica* 1913, p. 2.
365. Tuchler, Einfluß des Antiformins auf Milzbrandbazillen und -Sporen. *Ref. i. d. Münch. med. Wochenschr.* 1910, S. 2544 u. *Desinfektion*, Jahrg. **4**, 1911, S. 152.
366. Uémara, Untersuchungen über milzbrandähnliche Bazillen. *Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, Orig.* **75**, 1914, S. 21.
367. Uhlenhuth, Antiformin, ein bakterienauflösendes Desinfektionsmittel. *Ebenda, Ref.*, **42**, Beiheft, 1909, S. 62.
368. Ulrichs, Kauterisation der Karbunkel, insbesondere der Milzbrandkarbunkel. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1919, S. 940.
369. Vaerst, Ein bemerkenswerter Fall von Milzbrand. *Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhygiene.* Jahrg. **24**, 1914, S. 377.
370. Valenti, Beitrag zur Kenntnis der Pseudomilzbrandbazillen. *Ref. im Jahresber. v. Ellenberger-Schütz* 1911, S. 22.
371. Veit, Zur Behandlung des äußeren Milzbrandes. *Münch. med. Wochenschr.* 1912, S. 2810.
372. Vogt, Beziehungen der Milzbrandsepsis zur Laktation. *Ebenda* 1919, S. 943 u. 1450.
373. Wagner, Beiträge zur Kenntnis der Milzbrand- und milzbrandähnlichen Bazillen. *Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, Orig.* **84**, 1920, S. 386.
374. Wahrlich, Bakteriologische Studien. *Ebenda* **11**, 1892, S. 49.
375. Wauschkuhn, Der Vorgang der Sporenbildung beim Milzbrandbazillus. *Ebenda, Orig.* **84**, 1920, S. 31.
376. Wehrle, Das Veterinärwesen einschließlich einiger verwandter Gebiete in British-Indien und der Kolonie Ceylon. *Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte* **48**, 1914, S. 244.
377. Weichardt, Über Stoffwechselforgänge von Parasiten und Saprophyten sowie über deren praktisch verwertbare Unterschiede behufs Differenzierung. *Arch. f. Hyg.* **73**, 1911, S. 153.
378. Wernicke, Beitrag zur Kenntnis der Milzbrandimmunität. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1914, S. 531.
379. Wigger, Untersuchung über die Bakterienflora einiger Kraftfuttermittel in frischem und gärendem Zustande, mit besonderer Berücksichtigung ihrer Einwirkung auf Milch. *Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. II*, **41**, 1914, S. 1.

380. Wilamowsky, Ein Fall von Pseudoanthrax. Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, Ref. 53, 1912, S. 483 u. ebenda Orig. 66, 1912, S. 39.
381. Willach, Milzbrand oder nicht Milzbrand? Eine Entscheidung des Großh. Bad. Verwaltungsgerichtshofes. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1896, S. 151.
382. Wilke, Untersuchungen über präzipitierende Eigenschaften der Fäzes milzbrandkranker Schweine und Rinder. Dissertat. Gießen 1919.
383. Wintersberger, Beitrag zur Desinfektion milzbrandsporenhaltiger Gerbereiweichwässer. Wien. tierärztl. Monatsschr. 1915, S. 353.
384. Woloschin, Zur Morphologie und Biologie des Milzbrandbazillus im tierischen Organismus. Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, Orig. 72, 1913, S. 312.
385. Wood, Tonsillar infection. A preliminary report concerning the passage of anthrax bacilli through the tonsillar tissues as determined by experimental research. Americ. Journ. of the med. sciences 147, 1914, p. 380.
386. Wüstenberg, Besitzt der lebende Milzbrandbazillus eine Kapsel? Unter welchen Einflüssen entsteht die Kapsel? Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. 43, 1917, S. 49.
387. Wulff, Die Milzbranddiagnose durch Untersuchung des Knochenmarks. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1912, S. 421 u. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasit. Krankh. u. Hyg. d. Haustiere 12, 1912, S. 266.
388. Zeiß, Über die Einwirkung des Eosins auf Bakterien, Hefen- und Schimmelpilze. Arch. f. Hyg. 79, 1913, S. 141.
389. Zingle, Über einen Befund von Pseudomilzbrandbazillen in Fischmehl mit positiver Ascolireaktion. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasit. Krankh. u. Hyg. d. Haustiere 15, 1914, S. 131.
390. Zwick, Über Milzbrandinfektion. Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, Ref. 57, 1913, Beiheft, S. 272.
391. — Beitrag zur Kenntnis des chronischen Milzbrandes. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasit. Krankh. u. Hyg. d. Haustiere 14, 1913, S. 91.

X. Das *Bacterium vulgare* (Proteus) Hauser.

Ein kritischer Beitrag zu seiner Diagnose und seinem menschenpathogenen Verhalten.

Von

Heinz Zeiss-Hamburg.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
A. Einleitung	698
B. Über Diagnose und Vorkommen sowie besondere Lebensäußerungen des <i>Bacterium vulgare</i> (Proteus)	700
C. Durch Proteus hervorgerufene:	712
I. Örtliche Erkrankungen des Menschen.	712
1. Chirurgischer und gynäkologischer Art	712
2. Der Harnwege	715
3. Des Hörorgans	716
4. Der Augen	717
5. Des Darmes	718
II. Allgemeine Erkrankungen	724
1. Lebensmittelvergiftungen	724
2. Proteussepsis	727
D. Übersicht über die genauer beschriebenen Proteusbakterien — Proteusagglutination	730
E. Schlußbetrachtung	742
Literatur	742

A. Einleitung.

Vor dem Kriege war vielfach die Meinung verbreitet, die Bakteriologie sei auf dem toten Punkte angelangt, Neues sei gar nicht mehr von ihr hervorgebracht oder zu erwarten, alles sei „entdeckt“. Bis zu einem gewissen Grade war diese Beobachtung vielleicht berechtigt — der Entwicklung geschichtlich zu folgen, muß ich mir leider hier versagen —, nur so viel sei angedeutet, daß die Protozoologie mit ihren neuesten Entdeckungen, die Bakterienkunde — und ich ziele hier nur auf den von Medizinern gepflegten Sonderzweig — in den Schatten gestellt hat. Und wie früher bei allen Krankheiten Bakterien als Erreger festgestellt wurden, so von nun an mit mehr oder minder Kritik Protozoen. Als nun gar Prowazek die Gruppe der Chlamydozoen einführte,

konnte es nicht ausbleiben, daß die fraglichen Erreger, die man weder den Bakterien, noch den Protozoen einreihen konnte, zu der neuen Gruppe geschlagen wurden. Zu den Chlamydozoonkrankheiten zählen in erster Linie Infektionen bei Mensch und Tier, deren Virus „filtrierbar“ und das in den Körperzellen „Einschlüsse“ eigener Art hervorruft. Allerdings waren die Angaben über die Filtrierbarkeit eines Virus öfters schwankend, bald sollte es ganz sicher die Kerzen passieren, bald schien ihm der Weg verschlossen. Andererseits konnten dennoch wiederum Bakterien als Erreger angeschuldigt werden. Das Auf und Ab, das Für und Wider für zwei ansteckende exanthematische Krankheiten, die gegenwärtig wieder in dem Vordergrund der Aufmerksamkeit stehen, das Fleckfieber und die Masern, haben kritische Bearbeitungen von Rocha-Lima (136), Zlocisti (203) und Zeiss (200) erfahren. Gerade der Exanthematikus hält die naturwissenschaftliche Welt in Atem, sind doch bei ihm eine Fülle von Fragen angeregt worden, die dazu angetan sein können, eine Umwälzung in der bisher ruhig ihre Bahnen ziehenden Bakteriologie und Serologie hervorzurufen. Es haben leider eine Reihe der Forscher bei der Erörterung und experimentellen Nachprüfung der von Rocha-Lima und Weil und Felix gefundenen Tatsachen sich mit einem vorurteilsvollen Gehege bisher gültiger Gedankengänge umgeben. Von allen Seiten selbstgelegte Sperrhaken machen es ihnen unmöglich, ruhig die Stufen wissenschaftlicher Erkenntnis emporzusteigen. Und wie bei allen Revolutionen durch mehr oder weniger klare Wellen der Proletarier an die Oberfläche getrieben wird, so hat auch der bisher als „Proletarier unter den Bakterien“ geltende Proteus, das Bacterium vulgare, den klaren Spiegel der anerkannten Bakteriologie durch sein plötzliches Erscheinen beim Fleckfieber in wirbelnde und trübende Bewegung versetzt. Dem Ankömmling hing in seinem Paß ein besonderes Kennzeichen, ein „X“ an. Sein Auftauchen hat gemischte Gefühle ausgelöst. Es weckte aber größeres Interesse an dem plötzlich so ins helle Tageslicht gerückten Vertreter dieser Bakteriensippe. Es verlohnt sich daher, den Stammvater der Familie, den *Proteus vulgaris*, so wie ihn Hauser als bescheidenes Blümlein im Garten des bakteriologischen Beetes im großen botanischen Garten fand, es ausgrub und zum Garten am hübschen bakteriologischen Haus brachte, wieder einmal nach längerer Pause zu beleuchten und die seitdem gebuchten Befunde zu sichten und zu ordnen.

Wohl haben Meyerhof (115) und Klieneberger (83) in ihren Arbeiten die um den echten Proteus sich ansammelnden Mitläufer der sich nur als Proteus bezeichneten Bakterien in die ihnen gehörigen Schranken zurückweisen können. Es ist ihnen ferner gelungen, den üppig wachsenden Strauch der Proteusliteratur zu beschneiden und auf das richtige Verhältnis zu seiner Umgebung zurückzuführen, dabei den echten Proteus einengendes Rankenwerk und Unkraut fernzuhalten sich bemüht. Sie hatten teilweise Erfolg, jedoch ist seit der letzten Sichtung (1908) eine Zeitspanne verstrichen, in der das Interesse am Proteus wuchs, das dann durch sein Auftreten beim Fleckfieber sich allgemein noch vergrößerte. Denn ist erst einmal der Blick auf einen bestimmten Mikroorganismus als „Erreger“ gelenkt, so findet jener ihn mit größerer Sicherheit als bisher, ist jedoch auch geneigt, je nach Urteilsfähigkeit und Geduld dem Erreger nahe Verwandtes oder gänzlich Fernstehendes zuzuzählen und dadurch die Einheit zu verwischen.

Es fällt mir daher die Aufgabe zu, festzustellen, ob die Untersuchungen Meyerhofs, zumal jedoch die letzten von Klieneberger irgend einen wahrnehmbaren Einfluß auf die Forschungen über den *Proteus* gehabt haben, d. h. es wird die gesamte seit Klienebergers Veröffentlichung vorliegende Literatur kritisch durchzusehen sein.

Bei der vernachlässigten Behandlung, welche man bisher dem *Proteus* angedeihen ließ — er wird im Handbuch von Kolle und Wassermann (88) und Kolle und Hetsch (87), zumal in dem neuesten Lehrbuch von Friedberger und Pfeiffer (50) stellenweise oder nur dem Namen nach flüchtig erwähnt, — war es oft nicht leicht, alle Angaben über ihn zu erfassen. Ich hoffe jedoch, so viel als möglich aus manchem versteckten Winkel ihn ausgetrieben zu haben. Ich kann mich an dieser Stelle nur auf die Beziehungen unseres Bakteriums zu menschlichen Erkrankungen einlassen, die Infektionen der Tiere müssen leider unberücksichtigt bleiben. Sollte ich Bearbeitungen, die sich in besonderem Maße mit dem *Proteus* befassen, übergangen haben, so bitte ich deren Verfasser, es zu entschuldigen und mich auf Unterlassungssünden aufmerksam zu machen.

B. Über Diagnose und Vorkommen, sowie besondere Lebensäußerungen des *Bacterium vulgare* (*Proteus*).

Wie gewinnen wir einen Anhalt, um einen pflanzlichen Mikroorganismus als *Proteus* zu bezeichnen? Diese Frage ist meines Erachtens nur vom botanischen Standpunkt aus zu lösen. Denn wie wir über die Merkmale der Rosazeen oder Typhazeen genau unterrichtet sind, so müssen wir auch zuerst einmal klären, auf welchen Platz unter den Bakterien der *Proteus* zu stellen ist. Lehmann und Neumann (97), deren Bakteriensystematik wegen ihrer Übersichtlichkeit und Natürlichkeit wohl jetzt als führend bezeichnet werden kann, weisen den *Proteus* in ihrem Schlüssel¹⁾ zur Bestimmung der wichtigsten Arten des Genus *Bacterium* in die Abteilung VII, deren Wachstum durch folgende Merkmale gekennzeichnet ist (S. 262):

II. Kolonien auf den Nährböden, höchstens im Anfang rundlich, später gehen von ihnen mehr oder weniger strahlige, gabelige, band- oder wurstförmig gedrehte Fortsätze aus.

Bei *Bacterium vulgare*, wo diese Fortsätze fehlen können, beobachtet man am besten auf 5–6%iger Gelatine ein Ausschwärmen der Randpartien der Plattenkultur. In der Gelatinekultur zuweilen Ästchen (Genus: *Proteus* Hauser).

a) Mit Eigenbewegungen und peritrichen Geißeln.

1. Gelatine nicht verflüssigt, Ästchenbildung sehr schön entwickelt. Stinkende Fäulnis erregend.

Bact. Zopfii (Kurth) L. u. N. S. 419.

2. Gelatine meist verflüssigt, ohne Ästchen. Intensive, stinkende Fäulnis erregend.

Bact. vulgare (Hauser) L. u. N. S. 421.

¹⁾ Diese Einteilung geht nach dem Aussehen der Plattenkulturen und der Farbstoffbildung neben anderen biologischen Merkmalen.

Hier wird also ein besonderer Wert auf die Fortsätze, zumal aber das Ausschwärmen gelegt. Fassen wir zuerst das Bact. Zopfii (Kurth) ins Auge, wie es Lehmann und Neumann bestimmen. (Wir haben seit langem für die bekannten morphologischen und biologischen Merkmale eines Bakteriums die abkürzende Bezeichnung „Steckbrief“ eingeführt, da dieses Wort alle Eigenschaften gut zusammenfaßt.) Der Steckbrief für Bact. Zopfii sieht folgendermaßen aus (L. u. N. S. 419):

Keine Gelatineverflüssigung; auf Gelatineplatte strahlenförmige Fäden nach allen Seiten, Zoogloebildung. Wechselnde Gramfärbung. Eiweiß wird stark angegriffen und zersetzt. Im Stich Wachstum wie feines konisches Bürstchen mit wagerecht und parallel stehenden Härchen. Zopf (204) gibt im großen und ganzen eine Bestätigung dieses Befundes und er teilt ferner mit, daß auf flüssigem Nährsubstrat bei 20° die Stäbchen aus dem Verbande der Fäden abknicken, um zu schwärmen. Eine Tatsache, die mit der Eigenbeweglichkeit des Bakteriums im Einklang steht. Daß aber in der Gelatine kein Schwärmen vorkommt, unterscheidet das Zopfsche Bakterium gerade von dem Hauserschen und seinen Spielarten. Verwechslungen mit letzteren lagen nahe (s. Lehmann und Neumann, S. 421) und sind auch vorgenommen (l. c. 83, S. 116 u. 117). Ich beziehe mich da vor allem auf die Veröffentlichung von Heim (64), der nochmals auf die Unterschiede des Bacterium Zopfii und des Proteus vulgare Var. Zenkeri hinweist. Den Grund zur Verwechslung sieht er in der Außerachtlassung des Schwärmvermögens oder aber der unrichtigen Deutung einer anderen Erscheinung“. Diese andere Erscheinung ist das die Augen und den künstlerischen Blick erfreuende Wachstum auf 5%iger Gelatine, das in Fäden, Schlieren, Ranken und Wurzelgeflechten sich auslöst und die niemals irgendwie selbsttätig sich fortbewegen, niemals Inseln bilden, mögen sie nun alt oder jung sein. Nur die einzelnen Organismen — Stäbchen oder Fäden — sind eigenbeweglich und mit Geißeln versehen. Und hier schließt sich der Kreis in der Beobachtung von Zopf. Es ist dies deshalb beachtenswert, da Hauser sich in seiner monographischen Bearbeitung von dem Zopfschen Bakterium gänzlich fernhält (62).

Wir kommen zum eigentlichen Proteus vulgare. Dem Steckbrief nach sind seine Merkmale wohl eindeutig, ihre Erkennung ist daher einfach. Es muß aber Erfahrung hinzukommen, die persönlichen Abweichungen der einzelnen Stämme kritisch zu würdigen. Hauser hat in seiner klassischen Arbeit, die allerdings der Botaniker de Bary (10) nicht gelten ließ, neben dem Schwärmen, der Giftabsonderung und der Fähigkeit, Eiweiß stark anzugreifen, Wert darauf gelegt, neben dem echten Proteus noch einen Proteus mirabilis und einen Proteus Zenkeri aufzustellen. „Auch Proteus mirabilis verflüssigt schließlich die Nährgelatine, wenn auch die Verflüssigung viel langsamer erfolgt als bei der vorigen Art.“ (62, l. c. S. 34), d. h. Proteus vulgare. Die Phantastik seiner Zoogloemassen, die ebenfalls wie diejenigen des echten Proteus schwärmen und wandern, haben ihm den Namen „mirabilis“ eingetragen. Ob eine Trennung weiter beizubehalten sei, glaubt Klieneberger „aus Bequemlichkeitsgründen und historischer Pietät“ befürworten zu sollen. Neben Unterschieden im agglutinatorischen Verhalten fand er solche im „Grade der Wachstumsenergie“. Die Schwierigkeiten, die sich zumal bei der

Feststellung für letztere ergeben, sind auch nicht gering, wie Klieneberger selbst zugibt.

Nun noch der *Proteus Zenkeri*. Ihn hat Hauser folgendermaßen gekennzeichnet (62, l. c. S. 44): „Diese Art unterscheidet sich von *Proteus vulgaris* und *mirabilis* insbesondere dadurch, daß sie niemals die Gelatine verflüssigt und nicht die Fähigkeit besitzt, innerhalb der Gelatine jene eigentümlich gestalteten Zoogloeaformen zu bilden, wie sie bei jenen beiden Arten beobachtet werden.“ Später hat er den *Mirabilis* und *Zenker* als Varietäten einer Art erklärt, welche, durch Verschiedenheiten der Nährböden bedingt, leicht umgezüchtet werden können. Mit den Unterschieden zwischen *Proteus*, *Mirabilis* und *Zenker* hat sich Meyerhof gar nicht beschäftigt, denn seine Erfahrung und seine Kritik messen sich an Fragen, welche die Giftabsonderungen den Forschern aufgegeben haben. An dieser Stelle soll nur die reine Diagnose zu Worte kommen. Die verdienstvolle Arbeit von Klieneberger, wesentlich kritischer als die Meyerhof'sche (was auf größere Erfahrung an einer Reihe von Stämmen zurückzuführen ist), kommt zu folgendem Schlusse (l. c. S. 103): „Aus meinen Untersuchungen ist ersichtlich, wie sehr die einzelnen *Vulgaris*- und *Mirabilis*-Stämme, die in den Hauptzügen (Verhalten zur Gramfärbung, Peptonisierungsvermögen, Erzeugung stinkender Fäulnis, Fähigkeit des Ausschwärmens) gemeinsame Spezialgruppenmerkmale darbieten, in ihrem Verhalten zu einzelnen Substraten differenziert sind. Um so mehr erscheint es in Zukunft geboten, bei *Proteus*affektionen des Menschen die isolierten Arten eingehend zu prüfen und je nach dieser Prüfung sie als neue Arten zu beschreiben oder in die alten Gruppen einzurangieren. Wenn das geschieht, wäre ein Hauptzweck dieser Arbeit erfüllt.“

Werfen wir noch einen Blick auf die allerletzten Beurteilungen des Hauser'schen *Proteus vulgaris*.

Kolle und Hetsch geben an, er verbreite sich rasch in und auf den Nährböden, bilde sog. Schwärmkolonien und verflüssige Gelatine. Auch Kießkalt (82) weist auf die Ausläufer hin, die das Bakterium auf Gelatineplatten bildet (l. c. S. 23), ferner auf den feinen Schleier auf Agar, gibt aber andererseits auch wieder an, daß andere Vertreter der *Proteus*gruppe Gelatine nicht verflüssigen (l. c. S. 26). Schwärmende „Inseln“ und die „Spirulinen“, welche nur eine besondere Form der ersteren sind — schraubig gewundene Bakterienmassen, die sich in das Nährbodeninnere vorschieben —, sind für Küster (91) dem *Proteus* eigentümlich (l. c. S. 169 u. 184), wie er überhaupt die Wichtigkeit betont, zur Beurteilung einer Bakterienspezies wären deren physiologische Eigentümlichkeit, ob gelatineverflüssigend oder nicht, allergrößte Bedeutung beizulegen. Wie aber auch dieses Symptom täuschen kann, zeigen die Beobachtungen und Versuche, die Heim und Boehnke (25) angestellt haben. Die Bedingungen, unter denen das Schwärmen zustande kommt, ausfindig zu machen, hat Boehnke allerdings vergebens zu ergründen gesucht. Temperatur und Sauerstoffabschluß haben keinen Einfluß, wenn er auch zugibt, daß bei geringer Sauerstoffzufuhr nur der Verflüssigungsprozeß gehemmt zu werden scheint und daß bei niedriger Temperatur die Beweglichkeit der „Schwärmer“ weniger lebhaft ist, Tatsachen, die aus allgemein biologischem Geschehen einleuchtend und verständlich sind. Der Gelatinegehalt hat allerdings seinen Einfluß in dem Sinne geltend gemacht, als bei niedrigerer

Konzentration — d. h. also größerem Wassergehalt — das Schwärmen leichter vor sich geht als z. B. in 6- oder 10⁰/₀iger Gelatine. Trotzdem war in letzter ein Ausschwärmen festzustellen. Man kann sich auf die 5⁰/₀ige Gelatine wohl als den optimalen Gehalt einigen. Aber Boehnke meint, daß sie eine grundsätzliche Bedingung für das Schwärmen nicht biete. Ich glaube, die Frage des Schwärmens am besten mit den Worten Heims zu schließen, nach denen zu richten es nach seinen und unseren Erfahrungen wohl verlohnen wird: „Was aber nicht schwärmt und was man niemals schwärmen gesehen hat, darf man solange nicht als Proteus erklären“ (l. c. S. 83).

Ganz neuerdings ist von Wenner und Rettger (194) versucht worden, an 84 Proteusstämmen, von denen 58 aus verschiedenen Laboratorien und 26 selbst gezüchtet worden waren, ihre Zugehörigkeit zu den einzelnen Typen festzustellen. Sie stammten aus dem Boden, dem Wasser, der Luft, aus Abwässern, ferner aus dem Darm, wenn auch selten aus einem gesunden. Wenner und Rettger wollen nun auf Grund ihrer Ergebnisse den Zopf und Zenker als ein und denselben Organismus aufgefaßt und dadurch die Vertreter der Proteusgruppe auf 2 zurückgeführt wissen, so daß Vulgaris und Mirabilis übrig bleiben würden. Es ist mir wegen fehlenden Urtextes nicht möglich, die Protokolle genau nachzuprüfen, welche Gründe letzten Endes Wenner und Rettger hierzu bestimmt haben. Ich glaube jedoch nach allem, was wir von den Vorgängern in diesem Punkte wissen, schon mehr den deutschen als den angelsächsischen Funden. Ehe das Urteil eines solch erfahrenen und ruhigen Kritikers wie Heim nicht gelten sollte, müssen wir abwarten, was an dessen Stelle zu treten hätte. 73 Stämme von Wenner und Rettger verflüssigten, mit Ausnahme von 3, die Gelatine; die Fähigkeit der Gelatineverflüssigung kann allerdings verloren gehen. Zur Isolierung bedienten sie sich der bereits bekannten Eigenschaft des Proteus, auf dem Kondenswasser von Schrägagar sich sofort mit Unterdrückung der fremden begleitenden Mikroorganismen zu verbreiten. Neues ist uns hiermit nicht gebracht.

Berdnikow (16) hat je 2 Zopf, Zenker und Mirabilis untersucht. Die ihm von Oméliansky und Nadson überlassenen Stämme des Mirabilis und Zenker hält er mit den Zopfschen Bakterien von Kraus und Nadson identisch. Sehr richtig hebt er die Unfähigkeit des Zopf hervor, Schwärmkolonien auszusenden. Je ein Mirabilis und Zenker von Kraus hält er für gänzlich verschieden von den übrigen. Sein etwas summarisches Urteil, daß Proteus mirabilis, fluorescens, Zenkerii und Zopfii so wenig charakteristisch seien, daß es verfrüht sei, über ihr Vorkommen und ihre in der Pathologie spielende Rolle zu urteilen, können wir nur für Zenker und Zopf mitunterschreiben.

„Nach Gram wechselnd, von uns früher positiv befunden“, geben Lehmann und Neumann an (l. c. S. 422). Auch hier scheint der Proteus seinen Namen zu rechtfertigen. Während Meyerhof ihn nach Gram leicht entfärbbar fand (l. c. S. 27), konnte Klieneberger unter seinen 24 Stämmen 6 mit grampositiver Färbung hervorheben, von denen er 3 als identisch angibt, während unter den 3 übrigen ein als Zopf und 2 als Zenker bezeichnete Individuen stehen. Heim gibt seine Meinung dahin lautend ab, daß Proteus vorwiegend gramnegativ, das Bacterium Zopfii grampositiv sei, letzteres in alternierenden Kulturen sich wechselnd verhalten könne. Gerade gegenüber der Ansicht von R. O. Neumann (Münch. med. Wochenschr. Nr. 32, 1912, S. 1773, Zeile 4

von oben, linke Spalte). „*Proteus vulgaris* ist viel häufiger grampositiv als negativ“ — glaubt Heim seinen oben wiedergegebenen Standpunkt anführen zu müssen. Eine Stütze der Neumannschen Befunde wären diejenigen, welche Frégonneau (48) erhob, der bei 18 *Proteus*-fällen, die er aus verschiedenen faulenden Substraten gezüchtet hatte, durchweg die Annahme der Gramschen Färbung feststellen konnte. Gerade diese Nachricht haben Aoki und Iizuka (5) veranlaßt, Frégonneaus Mitteilung in ihrer *Proteus*-arbeit außer acht zu lassen (l. c. S. 495). Etwas vorsichtiger als Frégonneau drückt sich Berdnikow aus, der von Zopf schreibt: „ayant une tendance a prendre le Gram“; Zenker ist für ihn gramnegativ.

Einmütig in ihren Feststellungen sind Cantu (33) (l. c. S. 857) und Berthelot (20). Letzterer experimentierte mit 10 und 24 Stunden alten Kulturen aus Peptonwasser oder Agar und sah nie, alle Vorsichtsmaßregeln und Kontrollen bei der Färbung anwendend, ein Haften des Gentianaviolett am Bakterienleib. Beide arbeiteten an einer großen Auswahl von Stämmen verschiedenster Herkunft. Horowitz (72) findet hingegen selbst unter ein und demselben Stamm schwankendes Verhalten und wenn sie ihre Ergebnisse der Gramfärbung insgesamt nicht als völlig klar und eindeutig bezeichnet, so gibt sie andererseits zu, daß durchweg ihre Stämme gramnegativ waren. Nehme ich die letzten Feststellungen von Behmer (13, S. 299) und Aoki und Iizuka (l. c. S. 299) hinzu, so können diese auf Grund ihrer Beobachtungen bei 23 bzw. 41 *Proteus*-stämmen (hiervon 20 *Vulgaris*, 14 *Mirabilis*, 7 Zenker) aus festen und flüssigen Nährmedien nur ein völliges Versagen der Gramfärbung bekunden. Zusammengefaßt läßt sich doch sagen, daß öfters auf den Fehler verfallen wird, aus einer scheinbar wechselnden Farbenannahme des Hauserschen Keimes gleichlaufend mit dem sog. „*proteus*-artigen“ biologischen Verhalten die Diagnose *Proteus* zu stellen. Wir müssen unbedingt, wollte man nicht unhaltbaren und verwirrenden Zuständen in der Bakteriologie Tür und Tor öffnen, daran festhalten, daß der *Proteus vulgaris* Hauser gramnegativ ist. Die biologische Erscheinung, die gerade in der Färbbarkeit und Nichtfärbbarkeit nach Gram sich ausspricht, ist so grundlegend und entscheidend, daß irgendwelche Zwischenstadien für die Diagnose „*Proteus vulgaris* Hauser“ unberücksichtigt bleiben müssen. Genau so wenig wie ein grampositives Bakterium mit den biologischen Eigenschaften des Eberthschen *Bazillus* als Typhusbakterium eingereiht würde, ebenso wenig kann ein grampositives, sonst mit dem Steckbrief eines *Proteus* behafteter Mikroorganismus als der Hausersche Keim bezeichnet werden, so daß ich den vorhin erwähnten Ausspruch Heims über das Schwärmen für die Gramfärbbarkeit dahin abwandeln möchte in: „Was aber nicht gramnegativ ist und was man niemals gramnegativ gesehen hat, darf man solange nicht als *Proteus vulgaris* erklären.“

Die bisher wohl allgemein zu Recht bestehende Anschauung von der Ubiquität des *Proteus*, wie sie Meyerhof (l. c. S. 21) und Klieneberger (l. c. S. 85) aussprechen und mit Beispielen belegen, scheint doch, je mehr sich das Augenmerk auf unser Bakterium richtet, nicht ganz aufrecht erhalten zu werden können. Auch zeigt der Blick auf die Diagnose, wie sie z. B. von den bei Meyerhof genannten Autoren angegeben wird, daß ohne nähere Angaben die Einreihung als *Proteus* erfolgte. Dies trifft ebenfalls zu bei den von Meyerhof nicht angeführten Stellen — *Proteus* auf Münzen und im Staub.

Cantu hat dann auf E. Metschnikoffs Veranlassung dem Vorkommen des Proteus in der Natur nachgespürt und ihn hauptsächlich dort gefunden, wo menschliche und tierische Stoffe in Fäulnis übergehen. Die Einzelheiten sind aus Cantus Zusammenstellung ersichtlich (l. c. S. 855).

	Anzahl der Proben hiervon + in %		
Luft	100	0	0
Laboratoriumsluft	90	1	1,11
Wohnungsstaub	70	0	00
Laboratoriumsstaub	50	1	2
Trinkwasser	80	1	1,25
Speiseeis	90	0	0
Brot	100	0	0
Milch	200	7	3,5
Rohe Bratwürste	30	10	33,3
Butter	50	1	2
Käse	20	3	15
Bananen	40	6	15
Melonen	30	7	23,3
Trauben	104	0	0
Pflaumen	86	0	0
Birnen	98	0	0
Essiggurken	50	1	2
Sellerie	40	7	17,5
Salat	20	4	20
Verfaultes Fleisch	22	22	100
Mist	25	20	80
Fliegen aus der Wohnung.	50	0	0
Fliegen vom Misthaufen	50	6	12
Normale menschliche Fäzes	50	15	30
Fäzes von Diarrhoeerkranken	40	16	40
Mund	40	5	12,5
Haut	30	2	6,6
Fäzes von Hühnern (bei normaler Ernährung)	30	4	13,3
Fäzes von Hühnern (bei Fleischnahrung)	30	20	66,6
Gartenerde	52	23	44,2

Die Seltenheit des Bakteriums im Staube deckt sich mit den neuerdings vorgetragenen Befunden Burnets (31), der ihn unter 36 Staubproben, hauptsächlich aus der menschlichen Umgebung stammend, nicht einmal entdeckte, eine Tatsache, die Burnet befremdend erscheint, weil das Bakterium im frischen Straßenstaub nicht vorhanden war, was jedoch wieder mit der Empfindlichkeit gegen Licht und Luft in Einklang steht. Rein biologisch ist es aber schon verständlich, daß die Sporenbildner die Beherrscher des Staubes sein müssen, wie Burnet dann auch mitteilt.

Aus eigener Erfahrung kann ich angeben, daß ich ungefähr 6 Monate lang versucht habe, den Proteus in allerhand Räumen, Laboratorien, Kellern, Tierstall, Krankensälen, in Smyrna einzufangen, Räume, die in wechselndem Maße vom Licht durchflutet waren, teilweise auch stets kühl und geschützt oder feucht und dumpf lagen. In unserem Laboratorium wurde außerdem mit Proteus X (X-S-Stämme) gearbeitet. Nie fing sich der Gesuchte in unseren „Fallen“ (200). Eine Wiederaufnahme dieser Forschungen, die zugleich das andere Dogma von der Allgegenwart des Vulgaris bei der Fäulnis von neuem nachprüfen müßte, wäre vonnöten, da die Erfahrungen neueren Datums von

Heim und von Behmer in Widerspruch zu diesem bakteriologischen Katechismusglauben stehen, worauf früher bereits Kruse (90, l. c. S. 562—564) deutlich genug hingewiesen hat.

Über den Nachweis von Bakterien im Leichenblute und die Beziehungen zur Ätiologie, die hier angeknüpft werden können, gelten wohl allgemein heute die Worte Eugen Fraenkels (46): „Man darf also getrost behaupten, daß, wenn man bei der postmortalen Blutentnahme nicht verfaulten menschlicher Leichen Mikroorganismen im Blute findet, diese auch bereits ante mortem darin angesiedelt waren“ (S. 549). Es kommen daher für unsere Betrachtungen nur diejenigen Fälle von Erkrankungen ohne örtliche oder allgemeine Proteusinfektion in Frage.

Bei der Lungentuberkulose, die ja erfahrungsgemäß leicht zu Sekundärinfektionen neigt, konnte Benoehr (15) unter 100 Fällen nach dem Tode dreimal Proteus nachweisen, im tuberkulösen Auswurf oder in Kavernen fanden ihn Veillon und Repagi (186) nur einmal und hier nur gering an Zahl. (Unter wieviel Fällen, ist nicht angegeben.) Verhältnismäßig größer ist der positive Prozentsatz, den Schultze (157) bei 300 Herzblutentnahmen, aus denen Bakterien in 148 Fällen wuchsen, erhob: 10 mal Proteus. In 105 Fällen war nur 4 mal ein Proteus nachzuweisen. Es fehlt aber gerade hier die Angabe, bei welchen Erkrankungen dies gelang. Ebenfalls häufiger ist Dibbelt (37) unter seinem Leichenmaterial dem Bazillus begegnet. Er hatte insgesamt 204 Sektionen. Einzeln aufgeführt, ergab sich folgendes Bild:

a) Nur Proteus bei:

Nr. 35 akute bzw. chronische Bronchitis.

Nr. 18 Bronchitis und Spitzen-Tbc. — einzelne Kolonien von Proteus.

Dibbelt scheidet diese Fälle als nicht einwandfrei aus, da größere Gefäße bei der kurz nach dem Tode erfolgten Gehirnsektion eröffnet worden seien (S. 205).

Nr. 22 und 24 Lungenphthise, bei akuter eitriger Peritonitis in 12 Fällen, bei Empyem der Gallenblase 1 mal.

Nr. 130 Harnapparat, maligne Geschwulst, akuter Ostomyelitis, ferner

Nr. 148 Peritonitis und Phlegmone des retroperitonealen Bindegewebes und

Nr. 162 ein von Processus mast. ausgehender Abszeß des Kleinhirns — je 1 mal.

Nr. 77 und 94 bei Verbrennungen.

b) Proteus mit anderen Bakterien:

Nr. 66. Eitrige Peritonitis, Karies der Brustwirbelsäule, Empyem der Gallenblase, je 1 mal Proteus und Staphylokokken.

Nr. 102. Gastroenteritis, Proteus + Koli, bei frischen Darmblutungen nach Typhus, Proteus + Eberthscher Bazillus.

Weiter haben Gay und Southard (53) in 100 Leichen aus dem Herzblut keinen Proteus gezüchtet, dagegen 7 mal aus dem Liquor cerebrospinalis (s. l. c. Tab. II, S. 121); und bei Iliokolitis notieren sie (auf Tab. V, S. 127) sowohl einen Proteus vulgaris als auch einen Zenker. Dies ist die einzige genaue Angabe, während von den im Liquor gefundenen Proteen nur allgemein als zu „Proteusgruppe“ gehörend gesprochen wird. Die Verfasser erklären die von ihnen festgestellte Häufigkeit positiven bakteriellen Liquorbefundes (durchschnittlich 76%!) durch das vollständige Fehlen der Alexine in der Rückenmarksflüssigkeit.

Überblicken wir diese Angaben, so fällt uns sofort auf, daß 3 Forscher, Simmonds (160), Otten (123) und Strauch (168), die sich mit bakteriologischen Untersuchungen des Leichenblutes abgaben und von denen Si m m o n d s

1200, Strauch 2000 und Otten nur 200 verarbeiteten, nicht einmal den Proteus erwähnen. Strauch unterzieht die häufigen Proteusfunde von Dibbelt einer Kritik, da er eine gleich hohe Proteuszahl nicht feststellen konnte. Er glaubt wohl mit Recht den Unterschied der einzelnen Ergebnisse aus der Technik und kritischen Verwertung durch die Untersucher ableiten zu sollen. Strauch schaltete 6,9% meist von gewöhnlichen Proteusarten überwucherte Blutagarplatten aus und er glaubt, daß Dibbelt dies nicht getan hat, da er 20 mal „Luftverunreinigungen“ angebe. Mir selbst scheint hier die jedem Bakteriologen bekannte Tatsache mitzuspielen, daß die Diagnose „Proteus“ bisher oft mehr durch den äußeren Anblick als durch Erhärtung der Diagnose mittels Steckbriefes gestellt wurde. Eine Kritik an Strauchs und Dibbelts Befunden zu üben, liegt mir fern. Die 3 Autoren Simmonds, Otten und Strauch vertreten die Hamburger Schule; es besteht im Zeitpunkt der Blutentnahme post mortem bei ihnen Übereinstimmung: 15–16 Stunden. Auch die Entnahme selbst, Punktion des freiliegenden Herzens, ist die gleiche. Die grundlegende Arbeit von Simmonds ist für diese Punkte bis heute maßgebend. Allerdings hat Schultze, ebenfalls in Hamburg, seine Untersuchungen in ganz der gleichen Weise ausgeführt. Seine Proteusbefunde sind aber nicht geklärt und erklärt.

Besondere Lebensäußerungen des Bacterium vulgare (Proteus).

Der Proteus gilt als der Typ des Fäulnisregers, mithin eines Bakteriums, das die Fähigkeit hat, Eiweiß schnell und stark abzubauen und zu verwandeln. Eine Zusammenfassung bis 1910 über die Tätigkeit des Proteus bei den „Wandlungen der Eiweißkörper“ ist bei Kruse zu finden (S. 510–521). Weitere Studien verdanken wir Aguilar (2), Bainbridge (9), Berthelot (19–21), Franzen und Braun (47), Glenn (56), Herter und ten Broeck (67), Jones (80), Horowitz (72), Kendall und Walker (81), Sasaki (147), Sasaki und Otsuka (148), Rettger und Newell (135). Nach neueren Untersuchungen (113) soll die Stellung des Proteus als Typ des Fäulnisregers durch Rettger und andere erschüttert und an seine Stelle anaerobe, sporentragende Bazillen getreten sein. So soll Wolf neuerdings gezeigt haben, daß beim Wachstum auf den verschiedensten Nährböden der Proteus keine Eigenschaft fäulnis-erregender Mikroorganismen aufweise. Jedoch stellte Wolf in Übereinstimmung mit anderen Beobachtern fest, daß dem Bakterium ein starkes harnstoffspaltendes Ferment eigen ist.

Es ist hier die Stelle, um eine Reihe der Beachtung werter Versuche anzuführen, die Trillat angestellt hat. Sie gingen darauf hinaus, die Wirkung von Fäulnisgasen, die aus Proteuskulturen stammten, zu untersuchen. Er fing damit an, die Wirkung der gasigen Ausströmungen von Proteusbouillonkulturen auf Kulturen von Koli und Typhus zu prüfen und es zeigte sich im Beginn der Gasentwicklung ein lebhaftes Bakteriumwachstum. Dauert jedoch die Gaswirkung sehr lange an, so wachsen die Koli- und Typhusbakterien langsamer oder werden völlig gehemmt (173). Methan und Kohlensäure waren wirkungslos, H₂S wirkte geradezu antiseptisch, während Ammoniak in Verdünnung 1 : 100 000 000 scheinbar leicht begünstigend sich äußerte. Er ließ ferner mehrere Stunden lang die Ausströmungen von verfaulten Fleischbrühe auf Milchsäureferment einwirken (175). Er gab dann das ausgesetzte Ferment

in sterile Milch und bestimmte die gebildete Säure. Die den Dämpfen ausgesetzt gewesenen Fermente waren viel kräftiger wirksam als die nicht ausgesetzten. Er hatte die gleichen Ergebnisse, wenn er an Stelle der Fleischbrühe Erde nahm, die Verwesungsstoffe enthielt, auf die ja „stets“ (wie er sich ausdrückt), der *Proteus* einwirkt. Trillat ging noch weiter und suchte eine Erklärung für das Sauerwerden der Milch bei Gewitter (174). Ozon oder elektrisch geladene Luft, ferner salpetrige Dämpfe üben auf das Milchsäureferment einen verzögernden, geradezu antiseptischen Einfluß aus. Folglich mußte das Sauerwerden andere Gründe haben. Daß bei Luftdruckerniedrigung das Ferment in Nähe von *Proteusbouillon*kulturen zu stärkerer Tätigkeit angeregt wird, als bei hohem Luftdruck, konnte Trillat im Versuch beweisen und dergestalt seine Vermutung bestätigt finden. Maßgebend war ihm der Gedanke, daß durch Luftdruckschwankungen, wie sie bei Gewittern häufig sind, gasige Ausströmungen aus dem Boden stattfinden können.

Weiterhin stellten Trillat und Fouassier (176) als Ergänzung des Vorhergegangenen folgende Versuche an:

1. Sie verbanden 2 Kolben miteinander — in dem einen war eine *Proteusbouillon*kultur, in dem anderen destilliertes Wasser mit *Bacterium prodigiosum* gemischt —, so daß die aus der Bouillon entwickelten Gase in die *Prodigiosus*aufschwemmung gelangen konnten. Der *Prodigiosus* vermehrte sich stark.

2. Sie ließen über 2 Kolben, die je 100 ccm steriles Aqua dest. enthielten, einen Luftstrom gehen, der vorher über einen halben Liter *Proteusbouillon* gestrichen war. Über einen anderen Kolben leiteten sie gewöhnliche Luft. Dann impften sie alle 3 Gefäße mit Typhus- und Kolibakterien. In den beiden ersten Behältnissen fand ausgezeichnetes und reichliches Wachstum gegenüber dem nur mit Luft beschickten statt. Allerdings wirkte auch hier längere Einwirkung abtötend.

3. Sie leiteten Luft in eine wässrige Aufschwemmung von Kolibakterien; vorher hatte der Luftstrom eine *Proteusbouillon* passiert. Zur Kontrolle diente eine *Koliaufschwemmung*, über welche natürliche Luft strich. Während in letzterer das Wachstum des Koli nicht vermehrt war, wies die von *Proteus* „vergaste“ Kultur eine außerordentliche Vermehrung der Keime auf. Den gleichen Erfolg konnten sie mit Destillaten von *Proteusbouillon*kulturen buchen; erstere erwiesen sich gleich wachstumsfördernd wie die gasigen Ausscheidungen.

Beim Prüfen der Wachstumsbegünstigung von Bakterienkulturen durch den *Proteus vulgaris* ergab sich, daß sowohl *Mesenterikus* als auch *Prodigiosus* sich stärker entwickelten, Koli hingegen in Gesellschaft von *Proteus* zurückblieb. Impfte er aber den *Proteus* geradewegs ins Seinewasser, so hatte er starke Keimvermehrung, eine Beobachtung, die im Einklang mit den bisherigen Ergebnissen steht (175). Auch das Destillat von *Proteusbouillon*kulturen unterschied sich in seiner Wirkung nicht von den gasigen Bestandteilen (177). Eine Analyse des Destillats ergab Zusammensetzung von verschiedener Alkalinität, der stets etwas Ammoniak beigemischt ist, ein Stoff, von dem ja bereits geringe Spuren begünstigend wirken. Das sich selbst bei Zimmertemperatur überlassene Destillat behält jedoch seine Eigenschaften nicht lange.

Auf Grund seiner Studien glaubte Trillat auch therapeutische Erfolge mit dem Destillat oder Filtrat einer frischen *Proteusbouillon*kultur ausführen zu können. Seine in Gemeinschaft mit Mallein (178) in mehreren Reihen angestellten Versuche zeigten, daß dem Filtrat und dem Destillat tatsächlich bei Pneumokokkenerkrankungen der Maus heilende Wirkung zukommt. Auch prophylaktisch gegeben, war es durchaus wirksam.

In seinen ausgedehnten Ferment- und Bakterienkatalasestudien hat sich Martin Jacoby mit Vorliebe des *Proteus vulgaris* bedient. So konnte er nachweisen, daß Proteusbakterien neben der Urease, für deren Bildung das Vorhandensein von Leuzin erforderlich ist, eine sehr kräftige Katalase bilden (74) und auch weiterhin erwies sich der *Proteus* als ein äußerst „angenehmer“ Keim, mit dessen Hilfe dem Katalaseproblem nachgegangen werden konnte (75–77). Es kann hier nicht auf alle Einzelheiten eingegangen werden, da ich mich in der Hauptsache auf das für die menschliche Pathologie Notwendige beschränken will und muß. Es sei nur in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, daß Jacoby zwischen Proteusstämmen und X-Stämmen eine sehr ausgesprochene Differenz „in der Fähigkeit, Wasserstoffsperoxyd zu zersetzen“, auffand (78). Seine Ergebnisse sind folgende:

„Die 64 normalen Stämme zersetzten im Durchschnitt 81,6% H_2O_2 , nur 5 von den 64 Fällen weniger als 50%. 7 X-Stämme zersetzten im Durchschnitt 31,5%, davon 6 Stämme unter 50%. Der Stamm mit der Bezeichnung X_2 (?) zersetzte 84,4%.“

Diese Mitteilung verdient der Beachtung im Hinblick auf die Frage der Pathogenität der X-Stämme, die ja noch nicht geklärt ist. Sie wird neuerdings unterstützt durch Beobachtungen von Valle Miranda (185), der in den biochemischen Lebensäußerungen eines saprophytischen *Proteus* aus faulem Fleisch und eines pathogenen Vertreters aus kindlicher Gastroenteritis Unterschiede konstatierte: Während ersterer z. B. nur 0,59% Gelatine zersetzt, bringt es letzterer auf 84%! Auch konnte er dem pathogenen Keim die Fähigkeit Maltose anzugreifen, mit Hilfe von Kreuzpassagen durch Meerschweinchen und sterilisiertem Fleische anzüchten. Valle Miranda glaubt daher, daß man es hier mit 2 Rassen des *Proteus* und nicht mit 2 Spielarten zu tun hat, eine Auffassung, die Metschnikoff ausspricht, der sowohl pathogene als auch saprophytische Proteen für identisch hielt und die Rassenunterschiede auf die Lebensbedingungen des verschiedenen Milieus zurückführte. Der Vollständigkeit halber erwähne ich noch, daß auch ein farbstoffbildender roter *Proteus* gefunden wurde (44).

Da mir ein großer Teil der hier besprochenen Arbeiten im Urtext nicht vorlag, ist es mir leider nicht möglich, zu beurteilen, welche biologischen Eigenschaften die Proteen aufwiesen, mit denen die einzelnen Forscher arbeiteten. Und wo ich den Urtext einsetzen konnte, war stets nur von „*Proteus*“ schlechthin die Rede, ohne nähere Diagnose. Einen endgültigen kritischen Abschluß zu geben, geht daher leider nicht an.

Proteus anindologenes.

Daß die Bildung von Stoffwechselprodukten aus Eiweiß beim *Proteus* besonders ausgesprochen ist, war eine Tatsache, die Hauser und den ihm nachfolgenden Untersuchern sofort auffiel und, wie aus dem Vorhergehenden ersichtlich ist, im Laufe der Jahre auf immer breitere Grundlage gestellt und ausgebaut wurde. Der *Proteus* galt als obligater Indolbildner. Diese Stelle machte ihm jedoch der nicht indolbildende *Proteus*, den van Loghem fand, strittig.

Der positive Indolnachweis nach Salkowski wurde bisher dadurch erbracht, daß nach Zugabe von 5%iger Schwefelsäure und $\frac{1}{2}$ -prozentigem Kalium

nitrit in Peptonwasser oder Bouillonkulturen eine dunkelrote Farbe, das sog. Indolrot, entstand. Steensma (165), der bei der Isolierung von Farbstoffen aus dem Harn eine besondere Methode benutzt hatte, suchte diese auch auf Indolnachweis anzuwenden. Ihm gelang der Fund bei dem Fall von Pneumaturie, wo van Loghem einen Proteus isoliert hatte. Steensma konnte zeigen, daß dieses Bakterium eine der Nitroso-Indol-Reaktion ähnliche Farbbildung gab. Spektral hatte dieser Stoff jedoch ein anderes Spektrum. Der Indolnachweis wird nach Steensma folgendermaßen geführt (S. 297): „In zwei Teilen Kulturflüssigkeit gibt man 1 Teil Äther, schüttelt und trennt den Äther im Scheidetrichter von der Kulturflüssigkeit. Der Äther wird filtriert, dem Filtrat ein wenig Alkohol zugesetzt und mit dem Reagens (2%ige Lösung von Dimethylaminobenzaldehyd in Salzsäure) im weiten Reagenzglasrohr (damit der Äther bald verdampft) geschüttelt. Bei Anwesenheit von Indol wird die Flüssigkeit rot. Fügt man jetzt 1 oder 2 Tropfen Natriumnitrit ($\frac{1}{2}\%$), so wird die rote Farbe zuerst intensiver und verschwindet dann bald. Eine Reihe von Bakterien gaben die Reaktion, darunter ein Proteus vulgaris von Kral (101). Vorgetäuscht fand sie sich bei dem Proteus aus der Pneumaturie, der bei seiner ersten Isolierung eine positive Indolreaktion in 2%igem Peptonwasser gegeben hatte (S. 427, nach welcher Probe, ist nicht angeführt). Kein Indol fand sich bei Proteus mirabilis, Zopfi und Zenkeri. Das Wichtigste bei dieser Steensmaschen Probe ist das fehlende Indol im Destillat; dabei kann die Salkowskysche Probe in der Kulturflüssigkeit noch positiv sein. Bei der Suche nach anderen Vertretern dieses Proteus „anindologenes“, wie ihn van Loghem nannte, fanden er und van Loghem-Pouw (102) unter 30 Proteusstämmen, die aus Kot und Darminhalt gezüchtet waren, 27, die eine positive Indolreaktion (Nitroprussidnatrium-Reaktion) aufwiesen, während bei 3 der Farbstoff nicht im Destillat, sondern nur im Rückstand nachweisbar war. Außerdem isolierte er einen anindologen Stamm aus einem vielleicht von der Darmwand ausgegangenen Abszeß (102, 104). Die serologische Prüfung ergab ein immerhin überraschendes und beachtenswertes Ergebnis: Die mit Anindologenes hergestellten Sera (Kaninchen) agglutinierten nur die 3 anindologen Stämme und den zum Vergleich herangezogenen Pneumaturiestamm von 1905. Sie verklumpten hingegen nicht die indolbildenden Proteen oder diese nur ausnahmsweise und vereinzelt bis 1 : 100. Es gelang dem Forscherpaar also eine Trennung der beiden Protei. Sie faßten ihre Ansicht zusammen in der Behauptung, der Proteus anindologenes sei ein Darmsaprophyt, aber weniger häufig als die indolbildenden Proteusbakterien. Als pathogen hatten sie ihn nur zweimal angetroffen (102) (Pneumaturie und Abszeß), während die 3 übrigen Anindologen aus allerdings nicht näher bezeichneten Fäkalien auf Sumatra isoliert worden waren.

Vergleichende Studien hat Baudet (11) ausgeführt, indem er die Indolreaktionen von Salkowsky, Ehrlich und Morelli bei verschiedenen Proteusstämmen prüfte. Als Nährboden dienten ihm 1%iges Pepton + $\frac{1}{2}\%$ NaCl, die Zipfelsche Nährflüssigkeit und der Berthelotsche Nährboden (enthält Tryptophan, Glykokoll und Alanin). Als empfindlichste Probe zeigte sich die Ehrlichsche und als Nährboden die von Zipfel angegebene Zusammensetzung (Tryptophan 0,3, Ammoniumlaktat und Kaliumphosphat aa 5,0, Magnesiumsulphat 0,3, Aqua dest. 1000,0). Als Fehlerquelle bei der Ehrlichschen Probe

kann die, wenn auch nicht häufige Tatsache angeführt werden, daß einige Amylalkohole, ebenfalls Benzin, einen positiven Farbumschlag mit Ehrlichs Reagens geben können. Eine Umzüchtung von indolbildenden Proteusstämmen in nichtindolbildende gelang Baudet auf Berthelotschen Nährböden nicht.

Van Loghem (103) hat dann 3 Jahre nach seinen Funden auf Sumatra die neue Spezies durch 8 weitere Stämme aus dem Menschen (Eiter, Darm, Urin) bereichert. Unter diesen ließen sich 5 serologisch von den 3 anderen abtrennen. Also auch unter den Anindologen wiederum eine serologische Spaltung. Über die pathogenen Eigenschaften der 8 Vertreter habe ich aus Sergents Referat nichts entnehmen können. Van Loghem hält einer seiner letzten Äußerungen (104) nach den Anindologenes identisch mit dem *Urobacillus liquefaciens septicus* Krogius. Eine planmäßige Untersuchung der von van Loghem und seinen Schülern Baudet und Elders und der von ihm selbst gezüchteten nicht indolbildenden Proteen hat Groot (58) vorgenommen. Sein Augenmerk galt hier wieder der Indolbildung. Er ließ insgesamt 12 Stämme in flüssigem Nährboden von Pepton Witte, Chassaing, Cornélis, wachsen und fand nach der Steensmaschen Methode niemals Indol, während der Ehrlichsche Nachweis einige Male, mehr noch der Salkowskische gelang. Gerade im Hinblick auf die durch Versuche gestützten Einwände Berthelots (19, 20), daß der *Proteus anindologenes* keine Daseinsberechtigung habe, züchtete Groot in der stark tryptophanhaltigen Zipfelschen Flüssigkeit. Auch hier war von ihm einwandfrei das Fehlen des Indols bei den anindologen Stämmen festzustellen. Da die serologische Vergleichsprüfung durch van Loghem an den von ihm und Baudet isolierten 3 Proteen eine nicht so stark ausgesprochene Spezifität ergab, wie es durch Baudet zuerst den Anschein hatte (58, S. 301 u. S. 305), nahm sich Groot nochmals der eben erwähnten Stämme an und verglich sie mit 8 eigenen nicht indolbildenden Proteusvertretern. Und hier zeigt sich, daß wohl eine agglutinatorische Verwandtschaft zwischen allen Anindologen besteht, daß von einer „Unité agglutinatoire“ allerdings nicht gesprochen werden kann. Die mit *Vulgaris* hergestellten Sera haben irgendeinen Angehörigen der anindologen Gruppe nicht agglutiniert.

Angeregt durch das spärliche Vorkommen der neuen Art richteten van Loghem und Groot ihr Augenmerk auf die Häufigkeit bei Darm-erkrankungen, zumal der Sommerdiarrhoe der Säuglinge. Es war immerhin auffallend, daß 6 von Kral bezogene Stämme alle als nicht Indolbildner sich entpuppten. Nachträglich konnte Groot leider nicht ermitteln, ob die Kral'schen Stämme aus pathologischen Veränderungen des Menschen herührten. Zwar hatte Metschnikoff bereits vorher unter 218 pathologischen Fällen 204mal den *Proteus* herauszüchten können, jedoch hatte er der Indolbildung weiter keine Aufmerksamkeit geschenkt. Groot griff daher das Thema von neuem auf und fand in 49 Stuhlproben von Kindern 16mal *Proteus*. Von diesen waren aus 26 Säuglingsstühlen 8 *Anindologenes* und aus 23 Stühlen älterer Kinder (1–10 Jahre) war nur ein *Anindologenes* zu trennen. 32 Proben aus Kot von Leichen und gesunden Menschen, aus verfaultem Pferde- und Ochsenfleisch und Urin, sowie aus Gartenerde hatten 23mal *Proteus*, darunter keinen *Anindologenes*, aufzuweisen. Die Indolbildner blieben hingegen unbeeinflusst. Der weiteren Bearbeitung dieser Frage hat van Loghem (105) seine Studien gewidmet und festgestellt, daß der anindologene Typ doch der schwächere

ist und gegen das *Bacterium vulgare* bei der Anreicherung nicht aufkommt. Doch ist er an der Sommerdiarrhoe der Säuglinge bis zu 50% beteiligt, während der *Vulgaris*, mit Ausnahme bei den Brustkindern, wo er nur bis zu 10,9% zu finden ist, bei den anderen Gruppen (gesunde und künstlich genährte, kranke, aber nicht darmkranke, künstlich genährte Kinder, bei Sommerdiarrhoe, *Enteritis acuta*, alimentäre Intoxikation, Dyspepsie und Dekomposition) zwischen 20,6% und 23,5% nachweisbar sein konnte.

Van Loghem glaubt seine Befunde dahin deuten zu müssen, indem er den Anindologenes den Darmkomensalen des künstlich genährten Säuglings zu-rechnet, der im akut erkrankten Darm bessere Lebensbedingungen als im gesunden vorfindet. Andererseits könnte doch die Möglichkeit bestehen, daß er sich „unter bestimmten, den Wirt schädigenden Einflüssen“ stark vermehren und dann krankheitserregende Eigenschaften zeigen könnte. Zum Schluß möchte ich auf gewisse Widersprüche hinweisen, die sich auf die Technik der Herauszüchtung des *Proteus* beziehen. Sowohl Groot als auch van Loghem bedienen sich der Methode der Impfung der Fäzes ins Kondenswasser. Van Loghem schaltet allerdings eine Bouillonanreicherung vor, der dann die Kondenswasserimpfung folgt. Zur Züchtung bediente sich Groot eines Verfahrens, das Cantu angegeben hatte, indem er das zu untersuchende Material in das Kondenswasser eines Agarröhrchens impfte, sich die Eigenschaften unseres Bakteriums zunutze machend, sich schnell und rasenartig auf Agar zu verbreiten. Auf diese Weise hatte er das immerhin reichlich positive Ergebnis aus den Säuglingsstühlen. Dabei wies Groot auf einen wichtigen und möglichen Unterschied der beiden Proteen hin. Der Anindologenes könnte durch seine größere Ausdehnungskraft und Schnelligkeit als sein indolbildender Bruder letzteren verdrängen, so daß eine gewisse Zuchtwahl stattfände. Die positiven Befunde am Säuglingsstuhl hätten vielleicht auf diese Weise ihre Erklärung. Es würde dies nach Weil und Felix heißen, daß der Anindologenes mehr eine H-Form sei, der Indolbildner dagegen eine O-Form.

Van Loghem spricht aber an derselben Stelle (S. 451) bei den Befunden Berthelots über die Erwerbung der indolbildenden Eigenschaften seiner anindologischen Stämme die Vermutung aus, er — Berthelot — hätte deshalb nicht immer mit Reinkulturen gearbeitet: „die gewöhnliche Isolierungsweise von *Proteus*bazillen aus Fäzes (Impfung ins Kondenswasser des Nähragars) bringt diese Gefahr mit sich.“ Agglutinatorisch verhielten sich die Stämme 2 Anindologenes-Sera gegenüber folgendermaßen: 1 Serum verklumpte 4, das andere 7 Stämme. Mithin nicht ganz eindeutig. Es läßt sich also bisher nur sagen, daß ein abschließendes Urteil über den *Proteus anindologenes* nicht abgegeben werden kann.

C. Durch *Proteus* hervorgerufene:

I. Örtliche Erkrankungen des Menschen.

1. Chirurgischer und gynäkologischer Art.

Über den Koli als Erreger der Gasphegmone hat Fraenkel (45) ein Urteil gefällt, das er auch auf den *Proteus* ausdehnt, lautend „die ätiologische Bedeutung als Gasphegmoneerreger als vorläufig zweifelhaft hinzustellen“; dieses Urteil ist seitdem (1902) nicht erschüttert worden, sondern hat durch die tausend-

fältigen Erfahrungen des Krieges reichliche und feste Stützen erfahren. Die Rolle des Proteus als mitschuldigen Erreger des Gasbrandes, die er nach früheren Beobachtungen auf den ersten Blick vielleicht hatte (3, 30, 119, 166), konnte er nicht zu Ende spielen. Aus den kritischen Übersichten von Kloose (85), Weinberg und Séguin (192), Tissier (171) und der klassischen Abhandlung von Coenen (34) über den Gasbrand geht diese Entscheidung deutlich hervor. Verweilen wir noch einen Augenblick bei den Kriegsverletzungen, so ist von vornherein zugegeben, daß in ihnen der Proteus zu finden ist, eine Beobachtung, die schon durch den biologisch-günstigen Nährboden der verschmutzten Uniform und zumal der Unterwäsche bei den Frontsoldaten sich erklärt. Und dort soll er durch seine Anwesenheit nach Weinberg und Otelesco (193) die Virulenz der anaeroben Erreger der Gasgangrän begünstigen; da jedoch Pferdeserum die Hämolyse des Proteus, wie die Autoren feststellten, in vivo und in vitro neutralisiert, so finden sie in diesem Umstand eine Erklärung für die Seltenheit der Proteuskomplikation bei Wunden, die durch anaerobe Gaserreger erzeugt wurden, durch die Behandlung mit Serum, das von Pferden, die gegen Gasbrand immunisiert waren, gewonnen worden war. Der Proteus müsse also in seinen gefährlichen Eigenschaften auch im Gewebe durch das Pferdeserum geschädigt sein. Allerdings ist das Auftreten des Mikroorganismus als alleinigem Bakterienvertreter bei eiternden Schußwunden selten und rechtfertigt die Hinweise von Pauly (124), Doyen und Yamanoughi (40), Saquépée, de l'Avergne und Dehorme (146), die über außergewöhnliche Infektion berichten. So hat ersterer eine chronische Eiterung eines Oberschenkelknochen-schusses gesehen, die sich über ein Jahr hinzog, bei der ein Proteus gezüchtet wurde. Anschließend an diese Wunde entwickelte sich eine eitrige Pleuraentzündung, die ebenfalls in Reinkultur den Proteus enthielt. Das Blut des Kreislaufs war allerdings steril, wenn auch leider zu spät, bereits nach voller Entwicklung des Empyems untersucht. Über größeres Material verfügen die Franzosen (146), die sowohl örtliche Infektion (langdauernde Eiterung, gekennzeichnet durch dicken, weißlichen Eiter, Wundödem, allgemeine Schwellung, bedeutende Anämie, lang sich hinziehende Temperaturschwankungen), als auch allgemein septische Proteusinfektion verzeichnen, die klinisch dem Typhus, abgesehen von den fehlenden Roseolen, ähneln. Gleich dem Erreger des blauen Eiters sind die Proteuswundkeime von Wunde zu Wunde übertragbar und wegen der Schwere der ausgehenden Erscheinungen sehr zu fürchten.

Eine weitere Ergänzung finden diese Beobachtungen durch die folgenden, welche sich aus friedlichen Zeiten rekrutieren. So hat Heyde (68) bei einem Gasbrand der linken Bauchwand neben anaeroben Bazillen den *Vulgaris* gefunden, der jedoch im Tierversuch, auch mit Kokken und Koli zusammen, sich als so wenig pathogen erwies, daß er ihn nur als ein „sekundäres, keine große pathogene Bedeutung besitzendes Ereignis ansehen möchte“ (l. c. S. 62). Und über eine milzbrandähnliche Pustel spricht Orr (122), die durch einen Vertreter der Proteusgruppe hervorgerufen war: bei einem Metzger entwickelte sich auf dem Daumenrücken eine langsam wachsende Pustel, welche trotz Therapie durch Karbolsäure und Einschnitt nicht heilen wollte. Erst bei dem Ausschneiden der betreffenden Stelle konnte der Erreger in den oberflächlichen und tiefen Teilen des Präparates als grampositives Stäbchen festgestellt werden. 10 Tage nach der Exzision entstand eine kleine Pustel am Rand der alten Stelle

und es ließen sich aus dieser Metastase zwei Kolonienarten züchten, nämlich Typ A, auf Agarplatte mit grauweißem, opakem Rand und opaker gedeihend, als Typ B züchten, dem ein grauweißes Zentrum mit durchscheinendem Rand eigen war. Aus dem Verhalten zu Gelatine und Zucker stellte Orr für A die Diagnose auf den Urtyp *Vulgaris* Hauser, für B auf *Mirabilis*.

Bei dem von Zlatogoroff (202) mitgeteilten Falle, wo sich in einer pest-buboähnlichen Leistendrüsenschwellung neben polgefärbten Bakterien (die sich als Friedländer entpuppten) ein *Proteus vulgaris* fand, scheint dessen Eindringen wohl durch Schmutz von außen zufällig bedingt gewesen zu sein, wie es Zlatogoroff auch annimmt, also nicht primär wie bei der Orrschen Beobachtung, deren Zustandekommen sich der Verfasser durch giftiges Material erklärt „from bags sent out by hide and refuse dealers“.

In anderen Organen, die nicht in unmittelbarem Zusammenhang mit dem Darm stehen, wie der Lunge und den Knochen, sind sehr selten *Proteus*infektionen anzutreffen. Außer der eingangs erwähnten Beobachtung von Pauly, die ja keine primäre Lungenaffektion darstellt, weiß auch Zybell (205) (S. 624) nichts Näheres über spezifische *Proteus*lungenerkrankungen zu sagen. Nicht viel mehr sind die Knochen in Mitleidenschaft gezogen. Der von Flinzer (43) beschriebene subperichondrale Rippenabszeß, der bei einem Manne nach schwerer Enteritis an der 6. Rippe sich zeigte, wird vom Autor für eine vom Darm ausgehende Metastase gehalten. Auf das häufige Vorkommen der Rippenabszesse nach Fleckfieber, bei welcher Gelegenheit es mir gelang (201, l. c. S. 254/55), einen spezifischen *Proteus* X (XS_1) zu isolieren, sei in diesem Zusammenhang nur hingewiesen. Das Zustandekommen dieser eigenartigen Lokalisation ist beide Male noch dunkel. — Im Gegensatz zu den an Menschen gewonnenen Tatsachen verfügt Marsiglia (109) nur über solche beim Tier (Kaninchen). Daß an einer subkutanen Fraktur des Knochens im Blute kreisende *Proteus*keime sich ansiedeln können, die Nekrose u. dgl. verursachen, nimmt nach den Erfahrungen, die mit anderen Eitererregern vorliegen, kein Wunder. Bemerkenswerter ist es schon, daß die Impfungen virulenter *Proteus*kulturen ins Knochenmark keine Allgemeininfektion oder Intoxikation hervorrufen, immerhin aber zur gashaltigen Gangrän des Gliedes führen können. Auf dem Blutwege oder durch lokale Inokulationen ließ sich wenigstens keine Mark-erkrankung erzeugen.

Überblicken wir die Eiterungen, die sich im Gebiet des Magendarmkanals abspielen, so könnte mit Recht eine größere Beteiligung des *Proteus* hierbei erwartet werden. Es ist aber unmöglich, z. B. bei der örtlichen Entzündung eines Darmteiles, des Wurmfortsatzes, in dem physiologisch eine gewisse Stagnation der Kotmassen statthat — also *Proteus* als Fäulniserreger, den besten Nährboden, vielleicht auch Gelegenheit zur Infektion hätte — die Ergebnisse von Ungermann (182) und Heile (63) unter einen Hut zu bringen. Während Ungermann den *Vulgaris* mit 37% als einen häufigen Gast im Appendix bezeichnet, hat ihn Heile unter 60 Entzündungen nur 1 mal = 1,6% notiert, Heile mißt ihm keine, Ungermann nur sekundäre Bedeutung bei. In letzter Zeit hat dann noch Schlesinger (153) bei einem Soldaten, der an heftigem Durchfall litt und der im unmittelbaren Anschluß hieran an einer Phlegmone des Dammes erkrankte, die sich zu einem Gasödem entwickelte, *Proteus* neben Kokken post mortem aus dem Eiter festgestellt. Auch Dudgeon (nach Wallace

und Dudgeon) hat den Proteus in einer gangränösen Bauchwunde, die von einer nichtdiagnostizierten Proteusinfektion der Blase ihren Ausgang nahm, gefunden.

Überaus selten scheinen ebenfalls, trotz der Verbindung mit dem Darm, die Erkrankungen der Gallenwege durch den Hauserschen Keim zu sein. Posselt (128) kann nur einen ganz vereinzelt dastehenden Fall von Gallenblasenentzündung mit Leberschwellung auf dieser Grundlage aufzeigen (l. c. S. 776 und 913). Leider gibt Williams (196) keine genauen Zahlen über seine Gallen- und Gallensteinproben. Und das von Almagia (4) als *Bacillus fluorescens liquefaciens* aus der Galle einer an Nierensteinen leidenden Frau isolierte Bakterium ist in die große Gruppe des Fluoreszens-Pyocyaneus einzureihen (Lehmann-Neumann S. 411). Sogar als Erreger primärer Peritonitis tritt der Proteus nach Fishbein (42) hinter dem Koli und den Kokken weit zurück (unter 126 Fällen 3 mal, von diesen nur 1 mal in Reinkultur = 2,4 bzw. 0,8%).

Als Übergang zwischen den rein örtlichen und allgemeinen Proteuserkrankungen seien die gynäkologischen Infektionen angeführt. Hierbei ist das Vorkommen des Proteus recht selten. Walthard (nach Fromme 51, S. 115) stellt ihn in der Reihe der 12 Erreger für puerperale Wundintoxikationsfieber an die 7. Stelle und auch Traugott (172) gibt diese geringe klinische Bedeutung für die bakteriologische Untersuchung des Uterussekretes (l. c. S. 188), Roman (138) für die Ätiologie der Kolpolyhyperplasia cystica zu. Das gleiche kommt in der Arbeit von Broughton-Alcock (28) zum Ausdruck, der in einem Uterinabszeß eine Proteusreinkultur fand und durch einen nach Besredka hergestellten Impfstoff allerdings, nebenher die örtliche chirurgische Behandlung nicht vernachlässigend, einen heilenden Einfluß auf den krankhaften Vorgang ausübte.

2. Der Harnwege.

Zur Entzündung der Harnwege durch das Bacterium vulgare, die Klieneberger als die „klassische, bestgekante und eindeutig beschriebene Proteusaffektion“ bezeichnet, haben die letzten Jahre wenig Neues beigebracht. Mit der Ubiquität des Bakteriums scheint es bei dieser Entzündungsart genau so zu stehen wie bei den anderen lokalen und allgemeinen Proteusinfektionen: Der Proteus ist verhältnismäßig selten anzutreffen. Hat er allerdings sich einmal eingenetzt, so ist er hartnäckig und die Prognose nicht allzu leicht zu nehmen, da es therapeutisch bisher schwierig ist, gegen die ammoniakalische Harnzersetzung, welche das Hausersche Bakterium hervorruft, irgendwie vorzubeugen. Auch chemotherapeutisch den Erreger zu treffen, ist nicht geglückt. Es haben sich bis jetzt dadurch starke Schädigungen der bereits angegriffenen Harnwege herausgestellt, weniger solche des Bakteriums selbst, das außerordentlich widerstandsfähig ist. Nicht nur bei den von Klieneberger angeführten Autoren ist über letzteren Punkt zu lesen, viel deutlicher tritt dieser einem bei dem Studium der ausgezeichneten klinisch-experimentellen Arbeit von Rovsing (139), die leider Klieneberger nicht aufführt, entgegen. Rovsing hat unter 63 Fällen ammoniakalisch-eitriger Zystitis 8 mal = 12,6% den Proteus nachgewiesen (S. 255). Rovsing konnte ferner durch Versuch zeigen, daß harnstoffzersetzende Bakterien, wie Proteus, *Bac. longus uraeae* und *Bact. pyocyaneum* bei Impfungen mit dem *Bact. coli* zusammen, entweder neben

diesem gut wachsen oder es bald überwucherten. Anders verhielten sich die Kokken, sowohl die Staphylokokken als auch die Streptokokken. Sie wurden vom Koli unterdrückt. Die Seltenheit des Proteusbefundes wird auch durch diese Untersuchungen erhärtet. Folgende Prozentzahlen ergeben sich:

Lenhartz (98)	unter 80 Fällen	3 mal ¹⁾	= 3,75%
Scheidemantel (151 und 152)	„ 100 „	3 „	= 3 „
Hilgers (70)	„ 82 „	1 „	= 1,1 „

Daß der Proteus durch Hinzutreten einer bereits bestehenden Koli- oder Kokken-Infektion der Harnwege schwere klinische Erscheinungen hervorruft, bestätigen Rovsing, Lenhartz, Saathoff (144) und Scheidemantel. Auch Smith (163) bringt einen Beitrag zur Klasse der besonders stark harnstoffzersetzenden Proteusbakterien. Der bei Pneumaturie durch van Loghem gezüchtete Stamm ist bereits in dem Kapitel über den Anindologenes berührt. Klinisch waren auch hier die Erscheinungen sehr schwer.

Für das Kind ist wie für den Erwachsenen trotz Klienebergers Ausspruch immerhin die durch das Escherichsche Bacterium coli hervorgerufene Entzündung der Harnwege der Typus classicus. Der von Jefferys (79) für Proteusbefunde unter 60 Kindern mitgeteilte Prozentsatz von 6,6% (4mal unter 60 Fällen) ist schon reichlich hoch. Das gleiche dürfte für Wulff (198) mit 8% gelten. Die neueren Bearbeitungen (94), die kurz vor dem Kriege erschienen, behalten auch heute noch ihre Gültigkeit. Daher rechtfertigt die Schwere und Seltenheit des Bildes die Veröffentlichung folgenden Falles durch Rach und v. Reuß (133):

Bei einem 3 Monate alten Knaben trat während schwerer Enteritis eine Cystitis und Pyelitis hinzu. Intra vitam waren aus Stuhl und Harn Proteusstämme gezüchtet, die sich identisch mit den post mortem aus Blase und Nieren isolierten erwiesen. Das lebende und tote Blut agglutinierte die Stämme nicht. Die Krankheit setzte blitzartig mit hohem Fieber und schweren Allgemeinerscheinungen ein. Verf. nehmen eine besondere Art von Darm-erkrankungen an, hierzu durch reichlichen Proteusbefund in den Fäzes verleitet. Die Infektion erklären sie sich entweder durch die Blutbahn oder durch ein ständiges Überwandern durch die anliegende Blasenwand.

Ob für diesen seltenen, bisher als einzigen beim männlichen Säugling beobachteten, wie auch für die übrigen Proteusinfektionen der Infektionsweg vom Blut (deszendierend), von der Blase (aszendierend) oder vom Darm aus (durch die Lymphbahn) in Frage kommt, ist noch nicht erwiesen. Die Therapie ist meist machtlos; ob die empfohlenen Autovakzinen Heilung bringen werden, bleibt abzuwarten (140 und 199).

Für die Diagnose des Proteus als Bacterium sind nur der von Rach und v. Reuß mitgeteilte Steckbrief und die Bemerkungen von Wulff das einzig befriedigende Ergebnis.

3. Des Hörorgans.

Dem Bedauern Klienebergers, daß die Ohrenärzte bei ihren bakteriologischen Befunden leider keine näheren Angaben „über den Befund des Original-eiters“ mitteilen, kann ich, nach derjenigen Literatur, die mir für die Ohrenheilkunde vorlag, nur bedingt beipflichten, muß allerdings aber wiederum

¹⁾ 1 mal Mischinfektion von Koli und Proteus.

betonen, daß die Diagnose des Proteus ohne genauen Steckbrief ausgegeben wurde.

Die Rolle des Bakteriums bei der otogenen Sinusthrombose ist nicht hervorragend, wie Heine (65), Liebmann und Celler (99) (einmal unter 16 Fällen = 6,3% im strömenden Blut) und Urbantschitsch (184) (ausgedehnter perisinuöser Abszeß“ mit Stäbchen der Proteusgruppe“, im Thrombus nur ein Kokkus?) und Klieneberger (84) feststellen konnten. Stärker und wesentlich unheilvoller ist seine Beteiligung bei der Eiterung des Warzenfortsatzes. Während bei 61 akuten Warzenfortsatzeiterungen Lang (93) keinen Proteus fand, war der Mikroorganismus unter 27 chronischen Fällen 3 mal nachzuweisen und diese 3 endeten tödlich. Aus der Zahl dieser 27 wiesen 4 Mischinfektionen mit Proteus auf, und zwar

- 1 mal Streptokokken + Proteus; gestorben;
- 1 „ Pyozyaneus + Proteus;
- 1 „ Pyozyaneus, Koli, Streptokokken + Proteus; geheilt;
- 1 „ Proteus und andere (?).

also bei 88 Fällen 7 mal = 7,9% Proteus. Die Todesfälle zeigten einen foudroyanten Verlauf, die Knochenkaries war stark ausgesprochen und der Eiter übelstinkend. Von 5 tödlichen Fällen gibt Lang nähere Angaben:

Fall 1: Eiter aus Knochen und Milz: Proteus + Koli, aus dem Blut nur Proteus. Fall 2: Bei Eiter aus Hirnabszeß und Warzenfortsatz nur Proteus. Fall 3: Bei Eiter aus Meningitis und Warzenfortsatz nur Proteus. Bei Fall 4 ebenfalls, und zwar aus Milz und Meningitiseiter. Fall 5: Aus Meningitiseiter und Warzenfortsatz Proteus + Streptokokken.

Eine Übereinstimmung hiermit würden die Befunde von Calicetti (32) sein, der bei 10 chronischen Mittelohreiterungen einen Keim züchtete „qui rentreait dans le groupe du Bac. proteus“; für Meerschweinchen und Mäuse pathogen. Der übliche fötide Geruch des Eiters, der sonst dem Proteuseiter eigen ist, war nicht zu bemerken. Auch Wada (188) hat Proteus vulgaris bei chronischen Ohreiterungen isoliert.

Bei den Eiterungen der Nasennebenhöhlen haben Turner, Logau und Lewis (180) das Hausersche Bakterium in Gemeinschaft mit den allgemein zu findenden Kokken isoliert. Ob es gerade in letzteren Fällen als Erreger der Eiterungen in Betracht kommt, kann ich leider mangels vorliegenden Urtextes nicht angeben, doch scheinen die Verfasser „Proteus und Verwandte“ hierher mitzuzählen. Nach dem Urteil Zarnikows ist aber größte Vorsicht am Platze. Rein zufällig und nicht mit der Erkrankung in ätiologischem Zusammenhang stehend sind wohl die Befunde von Ward (190, 191) bei Ozäna zu deuten.

4. Der Augen.

Gleich selten wie bei den Erkrankungen des Hörorgans scheint der Proteus als Eitererreger des Sehorgans zu sein. Es liegen verschiedene Angaben ohne nähere Diagnosestellung vor, so aus Tränensacksekret (149), aus Panophthalmitiden (183, 197, 126), als Erreger von Lidgangrän (137), E. Schottelius (154) bei Masernkonjunktivitis einmal mit Staphylokokken, das andere Mal nennt Schottelius den reinen Proteusbefund „Verunreinigung“, Reis (134) (einmal unter 300 Bindehautentzündungen).

Wie die Bezeichnung „proteusartig“ Unsicherheit stiften kann, sehen wir aus den Arbeiten von Stöwer (167) und Krüger (89). Ersterer bestimmt aus einem kornealen Ringabszeß grampositive, auf allen Nährböden üppig wachsende Stäbchen zur Familie des Proteus gehörig. Letzterer hat als Erreger eines Ulcus serpens corneae ein sporen- und kapsellooses, unbewegliches grampositives Bakterium isoliert, bei dem wegen seiner Ästchenbildung an eine Verwandtschaft mit dem Proteus Hauser gedacht werden konnte, das Krüger aber wegen des morphologischen Verhaltens nicht zu den bisher bekannten Bakterien dieses Genus gestellt wissen wollte. Am meisten ähnelte es dem Friedländerschen Pneumoniebakterium. Es hat also die Bezeichnung „proteusartig“, die ihm leider Krüger selbst beilegt, nicht verdient. Wie weit sich aus einer solchen Angabe die Behauptung, trotz des Autors gegenteiliger Ansicht entwickelt, „es sei ein proteusvulgarisähnliches Bakterium“, geht aus der Bemerkung von Hanke und Tertsch (61) hervor (S. 757). Einen ähnlichen Fall haben wir in dem von Fuchs (52) klinisch und Hanke (60) bakteriologisch bearbeiteten Ringabszeß der Hornhaut zu tun. Hanke diagnostiziert „Bacillus proteus fluorescens“, also dem Jägerschen Bazillus nahestehend. Für Proteus spricht ihm das morphologische und biologische Verhalten, obwohl bei letzterem von Schwärmen in der Gelatine kein Anhaltspunkt vorhanden ist (l. c. 60, S. 376). Das Entstehen zusammenfließender unregelmäßiger und landkartenähnlicher Verflüssigungsherde ist noch kein Zeichen für Proteus, wenn es vielleicht auch an Proteus erinnert. Der fluoreszierende Farbstoff ließ sich nur teilweise mit Chloroform ausschütteln. Diese Angabe weist bereits auf eine starke Verwandtschaft mit dem Pyozyaneus hin, an die Hanke gar nicht gedacht hat. Wohl aus diesem Grunde hat sich Mac Nab (120) des Bakteriums angenommen und einen, ihm von Hanke aus einem anderen Fall von Ringabszeß überlassenen, als Bacillus proteus fluorescens bezeichneten Stamm, steckbrieflich untersucht. Hierbei ergab sich, daß das Hankesche Bakterium zweifellos ein Pyozyaneus war, schon allein durch den Farbstoffauszug, der je nach Alter und Nährboden in der Schattierung schwankte, feststellbar. Wenn auch Hanke diese Tatsache abstreitet (l. c. 121, S. 689), so muß ich doch Mac Nab Recht geben. Aus der Originalarbeit Hankes und der Nachprüfung durch Mac Nab geht einwandfrei hervor, daß der Proteus vulgaris nichts mit dem Bacillus proteus fluorescens gemein hat. Daß allerdings eine enge Verwandtschaft zwischen Bact. pyocyaneum und fluorescens besteht, ist eine, jedem Bakteriologen geläufige Tatsache (Lehmann und Neumann, S. 411/12).

Dagegen haben wir es bei den von Hanke und Tertsch aus einem Ulcus serpens gezüchteten Stäbchen mit einem Prot. vulg. Hauser, wie es die Autoren auch richtig diagnostiziert haben, zu tun. Im großen und ganzen ist der echte Proteus allein als ein sehr seltener Entzündungserreger des Auges zu betrachten. Bei Mischinfektionen wird er wohl häufiger getroffen, ob er hierbei eine die Infektion begünstigende Tätigkeit ausübt oder nur als harmloser Begleiter auftritt, geht aus den Veröffentlichungen nicht klar hervor.

5. Des Darmes.

Die bisher über die pathogene Darmflora angestellten Untersuchungen ungezählter Fälle in der ganzen Welt hatten sich mit dem Saprophyten Proteus

nicht beschäftigt, sein Auftreten in den Fäzes galt allgemein als physiologische Erscheinung und wenn die Forscher auf den differentialdiagnostischen Platten kein Bakterium vom Typ der Ruhr oder Typhus, keine Vibrionen wachsen sahen, so schoben sie es entweder auf die Empfindlichkeit der Darmbakterien überhaupt, auf den langen Transport, die Abkühlung der Stuhlprobe, die Säurebildung durch andere Darmbakterien und ähnliches mehr und nicht zum wenigsten auf die Überwucherung durch den „allgegenwärtigen Proteus“. Bereits früher (84 und 115) war Proteus als Erreger von Darmkrankheiten bezeichnet worden, aber erst die Gedankengänge französischer Forscher haben die Rolle des Proteus als krankheitserregendem Agens bei Enteritis zu beleuchten versucht. Ob und wie weit ihre Arbeiten Bestand haben werden, steht zur Zeit dahin. Allerdings liefen gleichzeitig mit den Züchtungen im Pariser Pasteurschen Institut solche in Deutschland und Rußland. Die Schlußfolgerungen, welche aus ihnen gezogen wurden, waren aber nicht gleichlautend, die Ergebnisse auch etwas voneinander abweichend. Doch scheinen sich die Stimmen zu mehren, daß dem Proteus vulgaris als Krankheitserreger im Darmtraktus, zum mindesten aber als Nosoparasiten, größere Bedeutung zuzumessen sei, die man vorher nur in den seltenen Fällen einer vom Darm ausgegangenen Proteussepsis zu zollen gewohnt war.

Wir haben deshalb vor der weit ausholenden Untersuchung von E. Metschnikoff (114) und seiner Mitarbeiter nur einzelne Hinweise auf die Entwicklung krankmachender Eigenschaften im Darmkanal. So hat Kurth (92) als ganz auffallend notiert, daß ihm während der Jahre 1893/97 Kranke mit der Cholera gleichenden Symptome vorkamen, aus deren Entleerungen in 3 Fällen der Proteus mirabilis in „erheblicher Menge“ und auch bei einem Todesfall der Vulgaris gezüchtet worden. Dieser einzelstehenden Mitteilung ist sicher mehr Wert beizulegen als der von Meldorf (112), der unter 6 Fällen akuten Darmkatarrhs mit dem Koli zusammen den Proteus feststellte, den Meldorf selbst auf eine von außen stammende Verunreinigung zurückführte. Mit den Arbeiten von Bahr (8) setzen jedoch ernsthafte Forschungen über die Bakteriologie der Darmkrankheit, zumal der Cholera infantum, ein, welche über den anderen Keimen auch den Proteus nicht vernachlässigten. Fußend auf den Forschungen des Deutschen (Escherich), Franzosen (Ardouin) und Amerikaners (Booker) hat der Däne Bahr nur in 7 Fällen unter 117 in den Jahren 1908—1910 in Kopenhagen „Proteusformen“ nachweisen können und in nur 3 Fällen Proteusformen in den Fäzes als vorherrschendes Bakterium, worunter sich ein Fall als reine Proteusausscheidung herausstellte. Eine wesentliche Rolle konnte nach Bahr der Proteus bei der Kindercholera in Dänemark nicht spielen. Er betonte diese Tatsache gerade im Hinblick auf die Befunde Metschnikoffs (siehe Bahr, l. c. S. 347). So will der Hinweis (l. c. 8, S. 347) auf Holth (71) gedeutet sein, der aus dem Darminhalt eines Kindes, das nach 3 Wochen Durchfall starb, 30 Kolonien (!) Proteus isolierte. Auch der Befund von Sittler (162) ließe sich zur Stütze von Bahrs Angaben heranziehen, der bei den verschiedenartigsten Darmstörungen unter Säuglingen den Proteus in der pathogenen Darmflora überhaupt nicht einmal erwähnte. Mag sein, daß man dem Bakterium nicht genügend Aufmerksamkeit schenkte, denn vereinzelt finden sich Mitteilungen, die immerhin für eine pathogene Rolle des Proteus sprechen würden. So berichtet Hai m (59) über eine Gastroenteritis

mit Milzschwellung, die unter typhusähnlichen Erscheinungen verlief: Vom 5. Tag ab Roseolen, Zunahme des Milztumors; Widal bei Krankheitsbeginn $\frac{1}{10}$, stieg innerhalb von 14 Tagen nur auf $\frac{1}{100}$. Das Eberth'sche Bakterium war nicht vorhanden, hingegen war die „normale Darmflora“ durch *Proteus vulgaris* verdrängt. Die Agglutination mit diesem Stamm ergab einen Wert von $\frac{1}{50}$ bei vollständiger Ausflockung und einen für $\frac{1}{100}$ bei unvollständiger. Nach 14 Tagen keine Veränderung im Agglutinationsspiegel. Der von Haim gegebenen Deutung des Falles — Typhus + *Proteus*-Infektion — muß der kritische Leser sich wohl anschließen, da ihm andere Unterlagen als die von Haim selbst nicht gegeben werden.

Inwieweit die von Knauth (86) in Würzburg unter Soldaten beobachteten 6 Fälle „Weilscher Krankheit“ (schwere typhusähnliche Fälle mit Ikterus) hier einzubeziehen seien, läßt sich meines Erachtens leicht feststellen. Zweifellos gehören diese Fälle klinisch zum Paratyphus oder einer anderen fieberhaften, mit Gelbsucht einhergehenden Darmerkrankung; denn mit Ausnahme von Fall 1, 4, 6, die mit Ikterus einhergehen, blieben 2, 3 und 5 frei. Patient 6, der an schweren Erscheinungen zugrunde ging, hatte in Galle, Leber, Milz und Niere zwei verschiedene Stäbchen, von denen das eine als *Proteus*, das andere als der *Aerogenes*-Gruppe zugehörig diagnostiziert wurde. Es fehlt zur Diagnose der übrigen Fälle nach Jägers Vorbild der *Proteus*. Und wir müssen gerade bei den Fällen von Knauth die Forderung Klienebergers (l. c. S. 95) aufrecht erhalten, daß es nicht angängig ist, eine Krankheit, „die nicht einmal klinisch durch eindeutige Symptome charakterisiert ist, durchaus zu einer ätiologischen Einheit stempeln zu wollen“. Inzwischen haben uns ja die deutschen Forschungen über den Ikterus bei typhösen Krankheiten und unsere Untersuchungen sowie die der Japaner in den letzten Jahren Klarheit über die Weilsche Krankheit gebracht, so daß die Rolle des *Proteus* hierbei endgültig ausgespielt ist. Bei der Besprechung der septischen *Proteus*-infektionen wird hierauf eingehender zurückzukommen sein.

Um so mehr haben wir uns mit den Forschungen Metschnikoffs zu befassen. In seiner großen Arbeit, die kurz vor dem Kriege erschien und die aus diesem Grunde nicht so bekannt wurde, prüft Metschnikoff eingehend all die Ursachen, welche für die Cholera infantum von den verschiedenen Seiten deutscher und französischer Kinderärzte erwogen wurden, den Gegensätzen zwischen denjenigen Vertretern, welche die Intoxikation als alleinige Schädigung ansehen und denjenigen, welche den Bakterien eine entscheidende Rolle zuschreiben, stellt er seine Beobachtung gegenüber, für die Anfang und Ende der Hauser'sche *Proteus* ist. An Hand eines großen Affenmaterials konnte Metschnikoff zuerst zeigen, daß die menschenähnlichen Affen in der gleichen Weise empfänglich sind wie die menschlichen Säuglinge (Verfüttern diarrhoischer Stühle von Cholera infantum stammend). Und fernerhin, daß die niederen Affen, Meerkatzen und Hundsaffen sowie Mäuse unempfindlich waren. Empfindlich schienen Kaninchen jungen Wurfes, 2 Tage alt, jedoch wiederum nicht in dem Maße wie die menschenähnlichen Affen. Pathologisch-anatomisch bot der Darm der an Cholera infantum eingegangenen Kaninchen makroskopisch völlige Übereinstimmung mit den von echter Cholera bekannten Bildern. Diese Versuche gaben Metschnikoff die Gewißheit, daß die „Kindercholera“ auf rein infektiöse Gründe zurückzuführen sei.

Gleich bei Beginn seiner Forschungen (1909) war es Metschnikoff aufgefallen, im Widerspruch zu den Annahmen der Kinderärzte, Paratyphazeen seien im Spiele, daß der Proteus einen Hauptbefund darstellte, derart, daß Metschnikoff geradezu sich zu folgenden Fragen gedrängt sah: „Ist der Proteus in allen Epidemien von Kindercholera der „führende“ Erreger? Welches sind diejenigen Mikroorganismen, die der krankmachenden Wirkung des Proteus Vorschub leisten?“ Seine jahrelang durchgeführten Untersuchungen (1910—13) gaben ihm die Antwort, es könne nur der Proteus sein (114). Wohl fand er unter seinem Material von 218 Fällen die Schar der üblichen Darmmikroorganismen, wie Kokken der verschiedensten Art, den Bifidus, Perfringens, Spirochäten und sporenbildende Bazillen, das Bact. lactis aerogenes, vereinzelt den Paratyphus B (4mal), wenn er auf Drigalsky züchtete; Dysenteriebakterien überhaupt nicht. Der Proteus begegnete ihm häufig in Form eines dünnen Schleiers, strahlenförmig am Rande, im übrigen waren einzelne Kolonien selten. Erst eine Änderung in der Züchtungsmethode brachte ihm bessere Erfolge: Er impfte eine Spur der Stuhlprobe in die Tiefe des Kondenswassers von Schrägagar, um 24 Stunden später ein Heraufkriechen des Proteus bis zum Ansatz der Agrarsäule im oberen Teil des Röhrchens festzustellen. Führte dieser Kunstgriff nicht zum Ziel, so tat es die Einsaat in Gelatine, aus deren Verflüssigungstrichter sich mühelos durch Verdünnungskulturen der Proteus gewinnen ließ. Bei diesen Forschungen fiel Metschnikoff auf, daß es Proteus gab, die nicht auf der Agaroberfläche hinaufwuchsen, sondern sich stets in der Niederung aufhielten. Diese „bescheidenen“ Pflänzlein konnte er auf die gleiche bequeme Weise der Verdünnungskultur herauszüchten. Es ergab sich bei dieser Gelegenheit eine Tatsache, die später Weil und Felix besonders glaubten betonen zu müssen, nämlich die O- und H-Formen. Diese sind bei Proteus jedem Bakteriologen bereits vor der Mitteilung von Weil und Felix geläufig gewesen, es zeigt der Hinweis Metschnikoffs (l. c. S. 102) von neuem, daß sie auch beim gewöhnlichen Proteus, der nicht vom Fleckfieberkranken stammt, vorkommen; immerhin bleibt es jedoch das Verdienst von Weil und Felix, die Aufmerksamkeit auf das verschiedene agglutinatorische Verhalten der O- und H-Formen hingelenkt zu haben.

Auf 218 Fälle in 5 Jahren rechnete Metschnikoff 204 Fälle = 93,6%, in denen Proteus zu isolieren war. In allen Jahreszeiten kam er vor. Ebenfalls beträchtlich hohe Befunde erhob er bei 33 Säuglingen, die gemischte Nahrung (Brust und Flasche) genossen, deren Stühle jedoch oft mißfarben waren und schlecht rochen, bei 18—57,5% als „porteurs du Proteus vulgaris“, ein Prozentsatz, der über den von ihm bei „normalen“ Kindern festgestellten von 33 $\frac{1}{3}$ % beträchtlich hinausging.

Die zweite Frage seiner Arbeitshypothesen, ob irgendwelche Darmmikroorganismen der krankmachenden Wirkung des Proteus im Zusammenleben mit ihm Vorschub leisten, konnte Metschnikoff dahinlautend beantworten, daß der Proteus zwar imstande ist, bei Kaninchen-Säuglingen eine tödliche Infektion hervorzurufen, daß diese jedoch vollkommen der asiatischen Cholera gleicht, sobald er mit dem Bazillus von Welch vergesellschaftet ist. Und gleichsinnig mit den Vibrionenträgern bei echter Cholera will Metschnikoff „Proteusträger“ unter den Säuglingen gelten lassen, die sogar häufiger — nach seinen eingangs besprochenen Versuchen — sein sollen als die Vertreter der ersten

Kategorie. Um diesen Punkt zu klären, schlägt er vor, genaue Untersuchungen über das Vorkommen gesunder Vibrionenträger in Choleraländern anzustellen, um derart einen Vergleich mit den Proteusträgern im endemischen Kindercholeraland Europa zu erhalten. Als Stützen seiner Beobachtung hat Metschnikoff die Arbeiten von Bertrand (23) und Berthelot (22) anfertigen lassen. Ersterer isolierte Juli und August 1912 in London unter 55 Fällen von Kinderdiarrhoe 55 mal = 100% den *Proteus vulgaris* und bei 24 darmgesunden Kindern nur 2 mal = 8,3%, während ihm ebenso wie Metschnikoff die Züchtung der echten Ruhrbakterien nur in geringem Maße gelang, nämlich 15 mal = 27,2%. Auch Bertrand wurde durch das Experiment — *Proteus* + Darmbakterium, in diesem Falle *Bact. aminophilus intestinalis* — die Gefährlichkeit dieser Symbiose bei weißen Ratten vor Augen geführt.

Im allgemeinen hat Berthelot sonst nichts Neues hinzugefügt, er baute nur die Forschungen nach der Seite der Pathogenität des mit *Aminophilus* vergesellschafteten *Proteus* weiter aus, auch Schutzimpfversuche, die günstige Ergebnisse lieferten, schlossen sich an. In der Frage der Proteusträger steht Berthelot auf dem Standpunkt, daß irgendwelche begünstigende Umstände plötzlich den *Proteus* virulent und somit seinem Träger erst gefährlich werden lassen.

Vergleichen wir die bakteriologischen Resultate, welche bei darmkranken Säuglingen von anderen Forschern gewonnen wurden.

Gildemeister und Baerthlein (54) fanden im kühlen und feuchten Sommer 1912 in Berlin den *Proteus*

bei 70 darmkranken Säuglingen in	31%
„ 120 gesunden	„ „ 9%

Baerthlein und Huwald (7) 1913 ebenfalls während des Berliner Sommers, der auch kühl und regnerisch wie der vorhergehende gewesen war, bei primär darmkranken Kindern in 21%, bei Kindern, die an Infektionen (nicht am Darm) litten, in 34% und bei Gesunden in 6% der Fälle. Im Vordergrund der Befunde standen jedoch die echten Ruhrerreger und unter diesen wieder deren „giftarme“ Vertreter. Zu gleicher Zeit wie Baerthlein und Huwald hat dann Horowitz (72) in Petersburg bei einer außerordentlich schweren Gastroenteritis, die in vieler Beziehung klinisch der Cholera glich, erheben können: Im einzelnen stellten sich die positiven Züchtungen für *Proteus* bei insgesamt 24 Fällen folgendermaßen dar:

in 11 Fällen, die klinisch sich wie Ruhr verhielten,
„ 4 Fällen, die sich choleriform verhielten,
„ 1 Fall aus reiswasserähnlichem Stuhl,
„ 4 Fällen aus wässerigen Stühlen noch nicht erkannter Krankheit,
„ 4 Fällen bei Kindern im Alter von 25 Tagen bis zu 7 Jahren.

Aus der Neva konnten 4 *Proteus*vertreter gefaßt werden. 3 Jahren früher hatte Horowitz ihn dort nur einmal gefunden, bei welcher Gelegenheit, ist leider nicht angeführt. Über die Agglutinationsstudien und die „Steckbriefe“ wird später zu sprechen sein.

Es liegen ferner Notizen von Tsiklinsky (179) vor, welche in Moskau während der Jahre 1910/12 und 1913 sich der Bakteriologie der Gastroenteritis widmete. Sie untersuchte

1910	26	Fälle	
1912	32	„	
1913	12	„	
1911	8	„	in Paris

in Summa 78. Die Kinder waren sowohl an der Brust als auch gemischt ernährt. Als Kontrolle dienten 40 darmgesunde, gestillte oder künstlich ernährte Kinder. Der Angabe Metschnikoffs über „Proteusträger“ konnte Tsiklinsky ihre Erfahrungen mit 20% (8 unter 40) und 65% bei Darmkranken zur Seite stellen. Die Proteen waren nicht tiervirulent und ebensowenig diejenigen, welche sie in 80% aus dem Darmkanal von Scheermäusen züchtete. Auch der ungünstige Einfluß anderer Darmbakterien auf Proteus ließ sich von neuem zeigen. Tsiklinsky kommt daher, wie ihre Vorgänger in dieser Frage, zum Schluß, daß der Proteus zweifellos die wichtigste Rolle in den infektiösen Darmkrankheiten zu spielen imstande ist, Tatsachen, denen sich Puntoni (131) (niedrigster Wert 16%, höchster 41% bei Säuglingen) und Maccone (107) (66% = 20 mal unter 31 Proben) neuerdings anschließen. Indem zwar Puntoni vom Proteus als spezifischem Erreger der Cholera infantum nichts wissen will, jedoch die Wichtigkeit seines Vorkommens bei Darmaffektionen nicht bestreitet, wo Bedingungen für seine günstige Entwicklung vorhanden sind. Die gleichen Erfahrungen hat Pupilli (132) gemacht. Er lehnt ebenfalls unter Nachprüfung der Metschnikoffschen Versuchsanordnungen den Proteus als schuldiges Agens der Kindercholera ab; selbst wenn er den Magendarmkanal seiner Versuchstiere durch alkalische oder abführende Substanzen gereizt hatte, konnte er mit dem Proteus kein choleraähnliches Bild hervorrufen.

Trotz alledem sind den Angaben von Engel (41) und Sierakowski (161), von denen ersterer aus der Kriegszeit, letzterer soeben Mitteilungen machen über das häufige Auftreten des Proteus bei der Ruhr mehr Beachtung zu schenken. Beide schildern schwere Ruhrfälle, bei denen bakteriologisch gerade die echten Ruhrbakterien des Typus Shiga-Kruse, Flexner usw. in sehr geringer Anzahl sich fanden, dagegen in hohem Prozentsatz Proteus. So bei Engel in 33%, bei Gesunden und Nichtdarmkranken 8–10%, bei Sierakowski in 56,6% (30 auf 53 Fälle, hierunter nur 18 Shiga = 33,8%). Die Erscheinungen der Proteus-Ruhr-Fälle sind nach Engel außerordentlich alarmierend, das Bild schwerster Vergiftung darbietend. Das gleiche bekundet Sierakowski, der die Shiga-Ruhr milder verlaufend fand als die Proteusaffektion. Engel hält es für möglich, daß im Darm wohl zuerst die uns als Ruhrerreger bekannten Organismen ihre Tätigkeit entfalten, in weiterem Verlaufe durch Proteus jedoch überwuchert werden. Einige Stützen für diese Anschauungen führt er an — auch die Aufmerksamkeit auf die verschiedene Wachstumsenergie lenkend — rasenartiges, alles überziehendes Ausbreiten einerseits, zahlreiche kleinere Kolonien andererseits. (Man erkennt unschwer die O- und H-Form von Weil und Felix.) Auf jeden Fall möchte Engel dem Proteus die Rolle eines Nosoparasiten zuweisen. Die weitere Verfolgung unseres Bakteriums als Ruhrerreger, klinisch, bakteriologisch, experimentell ist nach den bisher für das Kindesalter durch die Metschnikoffsche Schule und für den Erwachsenen durch Engel und Sierakowski festgelegten Beobachtungen zweifellos nötig. Die Behauptung, daß der Proteus auch tatsächlich als Erreger allein in Frage kommt, wie es

Metschnikoff darstellt, Puntoni und Pupilli aber bestreiten, wäre, zumal für die Pathologie des Erwachsenen, in größerem Maßstabe als bisher noch zu erbringen.

II. Allgemeine Erkrankungen.

1. Lebensmittelvergiftungen.

Klieneberger schloß seine Kritik über den Proteus als Nahrungsmittelvergifter mit den Worten: „Eines steht fest: Lebensmittelvergiftungen des Menschen durch Proteusarten sind nicht häufig. In der Regel sind sie durch verunreinigte Nahrungsmittel, in welchen Proteusarten zur Wucherung gekommen sind, veranlaßt. Der Erreger der Vergiftung ist, soweit sich das noch nachweisen läßt, der gemeine Fäulniserreger, der *Proteus vulgaris*, welcher im einzelnen geringe Wachstumsverschiedenheiten zeigt.“ Auch in dieser Frage sind die Ansichten recht verschieden, indem z. B. Spiecker (164) Proteus in seiner umfassenden Bearbeitung der bakteriellen Nahrungsmittelvergiftungen überhaupt nicht einmal erwähnte, hingegen Süpfle (169) betont, daß Proteus Veranlassung zu Nahrungsmittelvergiftungen geben kann und Hübner (72) eine Reihe bisher als Proteusfleischvergiftung mitgeteilter Fälle den Proteus als ätiologischen Faktor nicht gelten läßt. Allerdings ist ihnen, wie auch bisher allen Untersuchern noch keine klare Antwort auf die Frage gegeben worden, ob und zumal auf welche Weise der Proteus das Krankheitsbild hervorruft. Nehmen wir einmal mit ihm die bisher so schwankende Behauptung von der Ubiquität des Proteus als etwas Feststehendes an, so wäre Süpfles Meinung nach — mit Recht, wie wir wohl sagen können — es immer noch ungewiß, „ob das Krankheitsbild in erster Linie durch Giftstoffe der Proteusbazillen selbst bedingt wird oder durch die Wirkung der giftigen Fäulnisprodukte, welche durch die massenhafte Wucherung der Bakterien in den Nahrungsmitteln entstehen oder durch eine Infektion mit den lebenden Proteusbazillen“. Sehen wir die seit Klieneberger mitgeteilten Nahrungsmittelvergiftungen daraufhin an.

In Italien züchteten Bertarelli und Marchelli (18) bei zwei Personen, die nach Genuß von Senf, der stark mit Gas zersetzt, an Durchfall, Erbrechen und allgemeinem Unwohlsein erkrankten, grampositive Stäbchen, die sie für einen grampositiven Proteus, vielleicht *Proteus Zenkeri* halten. Auch aus zwei weiteren Proben derselben Fabrik isolierten sie die gleichen Keime. Es gelang ihnen ferner, durch Einimpfungen in italienischen Senf (der beanstandete war französischer Herstellung) ebenfalls Gasbildung hervorzurufen. Der Senf an und für sich scheint aber nach den Beobachtungen der Verfasser ein für den Proteus nicht angenehmer Aufenthalt zu sein, denn das Bakterium gedeiht nicht mehr in ihm, sobald es einem neuen Nährboden (Agar u. dgl.) sich angepaßt hat. Als Grund glauben sie das Vorhandensein von Ptomainen und hierdurch eine Veränderung der fetten Senfbestandteile annehmen zu sollen. Als infizierenden Stoff geben Bertarelli und Marchelli Anchovis an, das dem Senf zugesetzt war. Wie die Infektion sich vollzogen haben könnte, lassen sie dahingestellt.

Fast um die gleiche Zeit isolierte Pergola (125) aus einer Schweinewurst, nach deren Genuß einzelne Menschen erkrankt waren und die aus Lugo bei Ravenna stammte, zwei Bazillen, von denen einer sich für Tiere pathogen

erwies. Diesen letzteren nannte er „Bacillus aus Lugo“. Der erstere wurde als *Bact. mesent. vulg.* diagnostiziert. Auf Grund eingehender morphologisch-biologischer und serologischer Untersuchungen reihte Pergola seinen gram-negativen *Bac. Lugo* in die Gruppe des *Proteus* ein. Es gelang ihm, mit diesem *Proteus* Infektionen bei den üblichen Laboratoriumstieren, mit Ausnahme von Hund und Taube, auf die allgemein geübten Infektionsweisen hervorzurufen und auch starke Giftbildung nachzuweisen. Auch die Frage, wie der *Proteus* ins Fleisch gelangt sein könnte, wird von Pergola bewegt und er ist der Meinung, daß sein Bazillus zu Lebzeiten des fleischliefernden Tieres nicht vorhanden war und daß nur bei der Verarbeitung, d. h. der Wurstbereitung, er in das Fleisch gelangt ist. Da er gute Wachstumsbedingungen vorfand, konnte er sich günstig und giftbildend entwickeln.

Einen weiteren Beitrag liefern Mayer (110) und Mandel (108) bei einer Massenvergiftung von 46 Fällen innerhalb eines Bataillons der Münchener Garnison durch Schmorfische (1912). Die klinischen Erscheinungen begannen plötzlich mit allgemeinen Kopf- und Gliederschmerzen, Erbrechen, Frostgefühl. Im Vordergrund standen Durchfall und starke Leibscherzen, auch Temperaturen bis 39,3. Todesfälle traten nicht auf. Die als „vergiftet“ angeschuldeten Fische waren nicht mehr vorhanden, so daß aus ihnen eine Kultur nicht mehr anzulegen war, dagegen konnten aus den Stuhlgängen Erkrankter *Proteus*bakterien gezüchtet werden. Nach kurzer Zeit waren die *Proteus*bakterien jedoch verschwunden und Vertreter der *Paratyphus-Enteritis*-Gruppe an ihre Stelle getreten. Andererseits waren aber auch in 5 Fällen *Proteus* nachweisbar, der biologisch sich anders verhielt als seine *Proteus*vorgänger bei der akuten Vergiftung (Annahme von Eigenschaften, z. B. Milchpeptonisierung, keine Zersetzung der Lackmusmolke). Außerdem hatten Mayer und Mandel bei drei Vergiftungsfällen, die *Proteus* ausschieden, das Umstimmen oder Verschieben der Darmflora während der Genesung nach der Richtung des Bakteriums *Paratyphus B* hin festgestellt, und zwar in einem Ausmaß, daß Mandel die Beziehungen zwischen den *Bact. parat. A* und *Proteus* geklärt wissen will. Zu dieser Ansicht wurde er geleitet, als er sah, daß zwei dem *Proteus* zugehörige Stämme mit *Para-A*-Serum spezifisch zu nennende Agglutinationen aufwiesen, während umgekehrt ein in seinem biochemischen Verhalten dem *Parat. A* nahestehender Stamm von spezifischem Immuneserum nicht agglutiniert wurde. Leider ist in dem mir vorliegenden Material die Bearbeitung der Frage nicht unternommen; es sind jedoch die Beobachtungen von Mayer und Mandel für die Rolle, welche der *Proteus* bei infektiösen oder toxischen Darmprozessen spielt, von großer epidemiologischer und klinischer Wichtigkeit!

Das Zustandekommen der Fleischvergiftung denken sich Mayer und Mandel nicht durch die Anwesenheit der „Erreger“ allein, sondern durch die von ihnen auf oder in den Nahrungsmitteln gebildeten giftigen Stoffwechselprodukte, eine Tatsache, für die auch der außerordentliche stürmische Verlauf des klinischen Bildes nach Aufnahme der fraglichen Substanzen sprechen würde.

Neuerdings beschreibt Douma (39) Fleischvergiftungen, die durch *Proteus vulgaris* hervorgerufen wurden; leider sind mir seine Mitteilungen sowie andere Veröffentlichungen von Bellei (14) und Vincent (187) im Urtext nicht zugänglich, so daß ich auf die Wiedergabe der Einzelheiten verzichten muß. — Es geht ferner aus den Mitteilungen von Schürmann (155, S. 189, (156,

S. 332), der aus Würsten und Rindfleischproben, von Schwer (158, S. 732), der in Fleischklopsen den *Proteus* isolieren konnte, nicht hervor, ob die Fleischvergiftung tatsächlich auf den betreffenden Erreger zurückgeführt werden muß. Das gleiche gilt für Bötticher (26, S. 435), der allerdings bereits hinzufügt, daß die verdächtigen proteushaltigen Käseproben „angeblich“ Krankheitserscheinungen gemacht hatten und für Lieber (100, S. 36), der aus einem Käse, nach dessen Genuß mehrere Personen mit Brechreiz, Durchfall, Schwindelgefühl erkrankte, *Proteus* züchtete und diesen als „wahrscheinliche bakteriologische Ursache“ erklärte. Lieber glaubt aber an die Wirkung bereits gebildeter toxischer Substanzen.

Ein Licht auf das Vorkommen von *Proteus* in eßbaren Tieren scheint der Fund von Daumézon (36) zu werfen. Er stellte einen Keim in einer eßbaren Aszidie (*Microcosmus violaceus* et Sabatieri) fest, den er der *Proteus*-Gruppe zurechnete: Nach 30 Tagen vollständige Gelatine-Verflüssigung, Milchgerinnung, reichliches Kartoffelwachstum und verschiedene Formen vom bazillären bis kokkobazillären Typ. Die Aszidien stammten aus dem Mittelmeer von verschiedenen Orten der Küste im Mai, Juli, September und Oktober des Jahres gefangen. Der *Proteus* kam regelmäßig vor und zwar, was als bemerkenswert von Daumézon angeführt wird, gerade in ganz frischen Aszidien, die durch ihren anatomischen Bau (sehr dicke Hülle und siphonale Sphinkteren) vor Infektionen während des Fanges geschützt sind. Die Wirkung der einzelnen „Fleischvergifter“, die im Fleisch sich vermehren, aber auch absterben können, auf den Darm selbst hat Seeberger (159) am überlebenden Darm geprüft. Es zeigte sich keine Wirkung von Extrakten von *Paratyphus B*, Gärtner, Koli, *Proteus*, *Staphylokokken* und *Subtilis*. Ließ er nun Auszüge aus ganz frischem, zum Verbrauch geeigneten Fleisch einwirken, so nahmen der Darmtonus und auch die Kontraktionen ab. Je älter und zersetzter das Fleisch war, um so mehr verringerte sich der Tonus, nahmen auffallenderweise die Kontraktionen zu. Vollständig verfaultes Fleisch zeigte keinen Unterschied gegenüber frischem. Sterilisierte Seeberger nun die Fleischauszüge, infizierte er sie hierauf und ließ sie dann einwirken, so trat bald völlige Darmlähmung ein. Im großen und ganzen geht aus seinen Versuchen hervor, daß nicht nur „Fleischvergifter“, sondern auch „saprophytische“ Bakterien auf dem Fleisch wuchern und hierbei in der Hauptsache darmlähmende Gifte erzeugen können. Seeberger faßt sein Urteil dahin zusammen, daß die Fleischvergifter in verunreinigtem Fleisch im menschlichen Darm sich vermehren und Gifte bilden können, daß aber außerdem noch Zersetzungsprodukte, die von den Mikroorganismen im Fleisch gebildet wurden, den Darm schädigen können.

Diese Feststellungen Seebergers sind deshalb beachtenswert, weil sie zeigen, daß auch Saprophyten als Fleischvergifter auftreten können. Und hierbei wird die Frage der stets angeführten Ubiquität des *Proteus*-bazillus wieder akut. Wenn er tatsächlich so häufig bei allen Fäulnisprozessen irgendwelcher Art vorhanden ist, so erstaunt uns, wie aus den eben mitgeteilten Beispielen hervorgeht, wie außerordentlich selten er sich als Fleischvergifter betätigt, sondern sogar hinter dem *Bact. parat. B* und *Ent. Gaertner* doch recht bedeutungslos in den Hintergrund tritt. Als Ansteckungsquelle bei *Parat. B* und *Gaertner* hat sich stets ein krankes Individuum, sei es Mensch oder Tier, nachweisen lassen. Auch das Vorhandensein dieser pathogenen Keime

losgelöst von ihren Trägern, hat in den meisten Fällen auf tierischen Ursprung zurückgeführt werden können. Das gleiche läßt sich für den Proteus nicht sagen. Er ist, wie das auch aus dem bei Klieneberger mitgeteilten Vergiftungen hervorgeht, nachträglich in die Nahrungsmittel gelangt; ob durch den Menschen oder die Luft, ist nicht erwiesen. Man vergleiche hierzu die lehrreichen und gerichtlich-medizinischen interessanten Mitteilungen, die Berg (17) in Fleischvergiftungen durch Proteus schildert. Da das Bakterium in bereits verarbeitetem Fleisch (Wurst, Hackfleisch, Landjäger, Schmorfisch usw.) und anderen Fällen, wie Senf, der wiederum mit Fisch vermischt war, sein unheilvolles Wesen treiben konnte, sollten gerade diese Tatsachen die oben ausgesprochene Ansicht stützen.

Wie Mc Weeney (195) sich hierzu stellt, kann ich leider nach dem Ausspruch von Wallace, welcher der Meinung ist, daß Mc Weeney zu viel Wert auf das saprophytische Dasein des Proteus lege, mangels fehlenden Urtextes nicht feststellen.

Auch Saquépée (145) betont besonders diese Frage. Er bekennt sich ferner zu der Auffassung, daß mehr von einer Intoxikation, ausgehend von den Proteusstoffwechselprodukten als von einer septischen Wirkung des Bazillus an sich gesprochen werden könnte. Zur Betrachtung nach dieser Richtung hin veranlaßte ihn die Kritik über die aus Deutschland (Klieneberger) gemeldeten Vergiftungen. Nehmen wir aus dem Schluß seiner Ausführungen den Satz (S. 426): „Si les aliments putréfiés sont éventuellement toxiques, cest que les conditions ambiantes, favorables au développement des microbes de la putréfaction, sont en même temps favorables à l'autres microbes, ceux-la pathogènes, et accidentellement présents“, so haben wir den Kreis durch die neuesten Ergebnisse von Seeberger geschlossen. Ferner ist aber auch zwischen „Fleischvergiftungen“ einerseits und „Nahrungsmittelvergiftungen“ andererseits ein Unterschied zu machen. Folgen wir M. Müller (116, S. 222) und Spiecker, so gälte als „Fleischvergiftung“ im strengen Sinne des Wortes die intravitale oder postmortale Infektion des Fleisches. Während als „Nahrungsmittelvergiftung“ vielfach die Krankheitsübertragungen von Mensch zu Mensch durch Fleisch oder ein anderes Nahrungsmittel als Zwischenträger genau so wie bei der Typhusübertragung durch Milch anzusehen wäre. Wohin die Fleischvergiftung durch Proteus zu stellen wäre, ist daher nicht mehr zweifelhaft.

2. Proteussepsis.

Die Allgemeininfektionen durch Proteus haben seit Klienebergers Zusammenstellung (S. 97) eine wesentliche Bereicherung erfahren, so daß es vielleicht möglich ist, sich ein Bild über den bevorzugten Ausgangsort derartiger Erkrankungen zu machen. Insgesamt habe ich 13 Autoren zusammenbringen können, die eine „Proteussepsis“ beschreiben, einschließlich derjenigen, welche den Proteus als Erreger der Weilschen Krankheit hinstellen, abgesehen von den eigenartigen Epidemien, die Tanaka (170), Much und Soucek (118) und Uffenorde und Much (181) beschreiben. Es ergibt sich folgendes Bild:

I. Reine „Proteussepsis“

die Fälle von Ross (141), Goebel (57), v. Rottkay (142), Hicks (69), Maymone (111), Bauer (12), Wallace und Dudgeon (189), Henschen und Reenstierna (66), Adler (1), Brüning (29).

II. Mischinfektionen

die Fälle von Costantini (35): Proteus + Streptokokken, Haim: Proteus + Typhusbakterien.

In der ersten Gruppe kann der Darm mit größter Wahrscheinlichkeit als Ausgangspunkt der Sepsis angesehen werden: Bei 1, 66, 141, 142, 86, der Nabel (?) 57, die Geschlechtsorgane 69 und 189, eine Verletzung 111, unbestimmt 12.

In der zweiten Gruppe: Der Darm 59 und 29, unbestimmt 35. Mit genaueren bakteriologischen Beschreibungen versehen sind Befunde von Henschen und Reenstierna, Ross, v. Rottkay, Brüning, Wallace und Dudgeon und Hicks. Kurzweg als „Proteus“ haben ihre Mikroorganismen bezeichnet: Adler, Knauth, Goebel, Maymone, Bauer, Haim und Costantini. Die klinischen Angaben sind in Kürze folgende:

Der Fall von Ross betraf einen 9 Monate alten Knaben, der bereits 3 Monate vorher, seit Beginn des Zahndurchbruchs, gekränkelt hatte (Stuhlverstopfung) und der nun mit den Zeichen einer Meningitis erkrankte. Lumbalpunktion ergab keinen Liquor, 4 Tage nach der Krankenhausaufnahme war die Nackensteifigkeit ausgesprochener, kahnförmige Einziehung des Leibes stellte sich ein. Nun lieferte die Lumbalpunktion 10 ccm stark getrübe Flüssigkeit, Zellen waren von eingelagerten Stäbchen erfüllt, Mehrzahl lag jedoch extrazellulär, 93% Polynukleäre. Am 5. Tag war das Kind ganz steif und starb. Goebel berichtet ebenfalls über ein Kind, einen ganz jungen männlichen Säugling, der an Proteus-Meningitis zugrunde ging und der die Erscheinungen von seiten der Hirnhäute bereits 9 Tage nach der Geburt hatte. Es bestand auch Stuhlverhaltung wie bei dem Fall von Ross. Auffallend waren der große Kopf und die klaffenden Nähte. Die Hirnnerven blieben während der Dauer der Erkrankung jedoch frei. Unter Zunahme dieser Erscheinungen und klonisch-tonischen Krämpfen starb das Kind bald darauf. Fieber hatte nicht bestanden (Temperatur zwischen 35,7 und 37,4°, Puls 170 bis 210, Nahrungsaufnahme verhältnismäßig gut). Seit der Klinikaufnahme keine Opstipation mehr. Blutbild: 16 000 weiße Blutkörperchen, davon 84% Polymorphkernige und 16% Lymphozyten. Lumbalpunktion (täglich): wenige Kubikzentimeter einer gelbgefärbten trüben Flüssigkeit, nach 24 Stunden fällt ein dickes Gerinnsel aus, worauf der Liquor als klar und goldgelb wie normaler Harn sich darstellt. Goebel glaubt, daß die Farbe auf gelösten und veränderten Blutfarbstoff zurückzuführen sei.

Wie Ross hat Goebel ebenfalls freie und phagozytierte Stäbchen gesehen, außerdem aber die Mandelbaumischen Endothelzellen mit Bakterien beladen. — Über die von Bauer gesehene Meningitis fehlen mir genauere Mitteilungen. Ob die bei den Kindern vorhanden gewesene Stuhlverstopfung irgendwie den Proteus in die Blutbahn „gepreßt“ hat, wäre vielleicht als Möglichkeit für die Erklärung der Infektion anzunehmen, jedenfalls bleibt auffallend, daß beide Male eine Obstipation verzeichnet wird.

Unter dem Bild schwerer Darmerkrankungen zeigen sich uns die Kranken, welche von Rottkay, Brüning und Haim gesehen haben. Als Typhus wurde der Fall von Rottkay während des Lebens diagnostiziert; bemerkenswert ist, daß aus dem Stuhle blaue, mit spezifischem Typhus, Paratyphus und Ruhrserum nicht agglutinierende Bakterien wuchsen, die als Proteus vulgaris sich entpuppten. Ganz sicher in der Deutung des Falles, ob nicht doch wegen der aus der Milz neben Proteus züchtbaren Kolikeyme eine Mischinfektion vorliege, scheint Rottkay nicht zu sein, doch spricht ihm die Gewinnung des Proteus aus den typhusähnlichen Darmgeschwüren im unteren Ileum und aus der Milz sehr für die ätiologische Rolle des Vulgaris. — Den Fall von Haim habe ich bereits besprochen. Auch hier konnte nach des Autors Ansicht eine Mischinfektion mit dem Typhusbakterium vorliegen. Der Ausgangsort der Infektionen bleibt ungewiß, Rottkay glaubt an eine Nahrungsmittelvergiftung durch Fleisch, während Haim sich nicht zu der Frage äußert.

Einmal von einer septischen Endometritis ausgehend, konnte Hicks einen Tag vor dem Tode im Blut zweimal, bei der Leiche in der Milz und einer vereiterten Ovarialzyste den Proteus nachweisen. Von den männlichen Geschlechtsorganen, einem Prostatatumor sich weiterleitend, haben Wallace und Dudgeon mit akutem Beginn bei einem sonst

gesunden Manne ein ganz schweres Krankheitsbild sich entwickeln sehen (Thrombose der tiefen Venen, des rechten Beines mit Ödemen), außerdem Erscheinungen von seiten des Herzlungenkreislaufs, die wahrscheinlich als Lungenembolie zu deuten waren. Nach 3 $\frac{1}{2}$ Monaten war Patient wieder hergestellt. Aus strömendem Blut und eitrigem Urin war ein Organismus, der als Proteus diagnostiziert wurde, herausgezüchtet.

Weiterhin haben Maymone im Anschluß an eine Schußverletzung (Gewehrschuß), die in ein tödliches typhusähnliches Fieber ausklang, im Blut den Proteus und Costantini als Mitbegleiter dasselbe Bakterium mit Streptokokken vergesellschaftet (im Blut Proteusreinkultur, im Milzsaft Rückenmarksflüssigkeit und Pusteleiter, Streptokokken) gefunden. Costantini hält den Proteus in diesem Falle wegen seiner Kaninchenpathogenität nicht für eine Verunreinigung.

Auf die Proteusbefunde bei der sog. Weilschen Krankheit muß hier noch etwas näher eingegangen werden. Es bestand nach Jägers Funden bis vor nicht allzu langer Zeit noch die Neigung, in Proteuszüchtungen bei fieberhaftem Ikterus, der sich klinisch als ansteckende Gelbsucht darbietet, als Grundbedingungen für die Diagnose „Morbus Weilii“ anzunehmen. Dem ist von Anfang an entgegenzuhalten, daß der Proteus, sei es nun der kapseltragende oder echte *Vulgaris* oder fluoreszierende Vertreter, bereits vor der Entdeckung der Spirochäte des Weilschen Ikterus nicht mit ihm in ätiologische Beziehung zu bringen ist und daher auf die Krankheitsbilder der Autoren, die Bezeichnung „Weilsche Krankheit“ nicht angewendet werden darf. Hierhin gehören die Fälle von Adler, Knauth, Henschen und Reenstierna, Brüning, auch Posselt (129) nennt einige anderen Forscher, vgl. 106.

Genau umrissen haben wir es mit schweren typhösen oder paratyphusähnlichen Erkrankungen mit Ikterus zu tun, und daß ein *Proteus capsulatus* oder fluorescens hierbei gefunden wurde, spricht nur für die Tatsache, daß die angeführten Symptome nicht nur von den Bakterien der eigentlichen Typhusgruppe verursacht werden können, sondern daß die Organismen der großen Typhus-Koli-Gruppe, die vom *Bacterium melitense* bis *Bact. septic. haem.* als äußerste „Flügelleute“ sich erstreckt, derartig schwere Krankheitsbilder hervorrufen können. Ich schließe mich daher dem Urteil Klienebergers an, daß die als sog. *Proteus capsulatus* benannten Organismen nicht als den *Prot. vulg.* Hauser zugehörig anzuerkennen sind. Daher scheiden die benannten Fälle aus.

Eine besondere Beachtung verdient die fast ganz vergessene und auch von Klieneberger nicht angeführte Proteuserkrankung, für welche Tanaka die Kedani-Krankheit in Japan ansah (170), glaubend, daß an der Bißstelle der Milbe sich nachträglich „der in der Natur sehr verbreitete Proteus“ ansiedle. Er fand ein Bakterium, das er der Färbung nach zum *Proteus (Bacillus) capsulatus septicus* zählen zu müssen glaubte, in den Organen und im Urin an Kedani verstorbener Menschen. Die Kedani-Krankheit gehört nach den späteren Untersuchungen bis jetzt zu den nichtbakteriellen Krankheiten unklarer Ätiologie. Ferner schwebt ein vollständiges und bisher trotz aller Versprechungen nicht geklärtes Dunkel über den Proteus sepsis-Fällen, die Much und Soucek und Uffenorde und Much schildern. Eine Klarstellung wäre um so mehr erwünscht, als klinisch die Erkrankungen dem Fleckfieber außerordentlich ähnelten.

Im Zusammenhang mit den septischen Eigenschaften des Proteus seien seine Fähigkeit, Blutgifte und blutauflösende Stoffe zu bilden, auch pathologisch-anatomisch nachweisbare Veränderungen hervorzurufen, kurz besprochen. Über erstere hat neuerdings Bach (6) in einer groß angelegten und durch viele

Versuche ins Einzelne gehenden Arbeit berichtet, die Literatur eingehend kritisch dargestellt und experimentell geprüft, so daß ich der genauen Behandlung durch diejenige Bachs enthoben bin. Er hat sowohl gewöhnliche als auch Proteus-X-Stämme untersucht und festgestellt, daß der Beweis für Hämotoxine nicht zu erbringen ist, „da sich Antihämotoxine im Tierversuch nicht erzeugen ließen“.

Die anatomischen Gewebsveränderungen haben in Larson und Bell (95, 96) ihre Bearbeiter gefunden, allerdings beschränken sich ihre Feststellungen nur auf Laboratoriumstiere (Kaninchen, Ratten und Meerschweinchen). Sie fanden entweder nur Abszesse oder „proliferative lesions“ und gemischt exsudative-proliferative Veränderungen. Während die Abszesse irgendwelche Besonderheiten nicht darboten, haben Larson und Bell als hauptsächlichen Bestandteil der „proliferativ lesions“ epitheloide Zellen bindegewebigen Ursprungs, aber keine Langerhansschen Riesenzellen gesehen. Von der Pathogenität und der Giftigkeit der Stämme hing die Bildung der krankhaften Veränderungen nicht ab, noch trat sie in irgendwelche Beziehung zu der Schwere des klinischen Bildes. Es fällt mir bei der Anführung der von Larson und Bell benutzten Proteusstämmen auf, daß ihr „Steckbrief“ nicht genau durchgeführt ist. Wir finden wohl das Verhalten zu den verschiedenen Zuckerarten und Nährböden vermerkt, es fehlt jedoch der Hinweis auf die typische Eigenschaft des „Schwärmens“ in Gelatine. Verflüssigung allein genügt nicht (l. c. 95, S. 630). Es könnte daher der Vorwurf, den Larson und Bell früheren Forschern machen, „it appears that a few of the earlier writers have felt justified in classing any pleomorphic bacillus as a proteus“ (l. c. 95, S. 630) leicht auf sie selbst zurückfallen.

An Menschen selbst haben nur Goebel, Ross und v. Rottkay, wenn wir die „reinen“ Proteusfälle, was sowohl Diagnose des Bakteriums wie auch des Einzelfalles anbelangt, berücksichtigen, auf pathologisch-anatomische Befunde hingewiesen. Neuartig, für Proteus spezifisches konnte Goebel nicht erheben, auch Roß bringt in bezug auf das erkrankte Gehirn und die Gehirnhäute nichts Neues, nur der Darm war entzündlich verändert und wies Schwellung der Schleimhaut auf. Es bleibt bei dem ohnehin bereits darmkrank, d. h. obstipiert gewesenen Kind die Frage, ob diese Veränderungen mit der Proteusinfektion an sich etwas zu tun hätte, wie es Roß gern annehmen möchte. Dagegen hatte v. Rottkay Darmgeschwüre, dem Typhus abdominalis gleichend, notiert.

Auf das Fehlen von Exanthenen weisen v. Rottkay, Wallace und Dudgeon hin, während für das Vorhandensein bei reiner Proteusinfektion keine Unterlagen für das Auftreten irgendwelcher exanthematischer Symptome vorhanden sind.

D. Übersicht über die genauer beschriebenen Proteusbakterien. — Proteusagglutination.

Aus den Angaben über Proteuszüchtungen habe ich von all den Stämmen, über die einigermaßen deutliche Steckbriefe vorliegen, die in der Tabelle angeführten zusammengefaßt. An die Spitze habe ich das Beispiel für Proteus aus Lehmanns und Neumanns Grundriß gestellt und anschließend diejenigen Diagnosen, welche sich auf zahlreiche Stämme stützen. Die von mir

gezüchteten „XS“-Stämme glaubte ich um so weniger auslassen zu sollen, als auch Braun und Salomon (27), Bach und Behmer Abweichungen der X-Stämme von den gewöhnlichen Proteusbakterien im großen und ganzen, abgesehen von einzelnen „persönlichen Charaktereigenschaften“, wie sie Klieneberger und Berthelot feststellen, im Verhalten der einzelnen Stämme nicht haben aufzeigen können. Wir dürfen ja nicht vergessen, daß die X-Stämme bakteriologisch weiter nichts sind als *Proteus vulgaris*, daß sie nur serologisch eine Sonderstellung einnehmen. An die Serienuntersuchungen habe ich dann die Einzelbefunde angereiht.

Es ergibt sich auf diese Weise ein recht buntes Bild über das, was die einzelnen Forscher als „Proteus“ bezeichnen. Es zeigt sich aber ferner die betrübliche Tatsache, daß einige Autoren über die Eigenschaften des von ihnen gezüchteten Keimes sehr mangelhafte Mitteilungen gemacht haben, so daß es schwer fällt, aus den Angaben allein die Diagnose zu bestätigen. Die Engländer Ross, Hicks, Orr, Wallace und Dudgeon zeichnen sich hierin besonders unvorteilhaft aus. Steckbriefe, wie sie zumal Ross, Wallace und Dudgeon vorbringen, sind bakteriologisch völlig wertlos und wissenschaftlich unbrauchbar. Bei Hicks und Orr merkt man wenigstens den, wenn auch recht schwächlichen, Versuch, das Bakterium als *Proteus* zu diagnostizieren. Unzweifelhaft als *Proteus vulgaris* sind daher nur anzusehen die Stämme von Glaser und Hachla, Horowitz, Cantu, Glenn, Flinzer, Pergola, Hanke und Tertsch, v. Rottkay, Zeiss, Ross und Hicks, Wallace und Dudgeon sind nicht zu verwerten und scheiden am besten aus.

Mit den grampositiven Stämmen, wie sie von Orr sowie Bertarelli und Marchelli beschrieben sind, müssen wir uns noch kurz befassen. Letztere stellen ihren Organismus zu *Proteus Zenkeri* auf Grund der Eigenschaften und der Gramfärbbarkeit. Auf die gleichen Eigenschaften fußend, will Orr seinen Stamm A als *Vulgaris* Hauser, B als *Mirabilis* (nach Lehmann und Neumann) einreihen. Auch Pergola war sich erst nicht sicher, ob er seinen *Bazillus* aus Lugo wegen seiner Gramnegativität als *Hauserschen Vulgaris* bezeichnen sollte, da ja *Proteus vulgaris* gramfest sei. Doch waren die Lebensäußerungen des Bakteriums sonst derart für *Proteus* sprechend, daß seiner Einfügung in die *Vulgaris*-Gruppe nichts im Wege stand. Eher würden die Organismen von Orr, Bertarelli und Marchelli — wenn dies die etwas unvollständige Beschreibung erlaubt — zu den von Klieneberger untersuchten *Zenkerstämmen* „Kral“ und Erlangen“ passen, aber auch zu den *Klienebergerschen* bzw. *Czaplewskischen* Stämmen „Königsberg 11“ und „Königsberg G“ bzw. „Köln“ hätten sie, allerdings nicht so enge, Beziehungen. Als grampositiv müssen sie jedoch eine Sonderstellung einnehmen, die dann weiter bei eingehenden, noch fehlenden Untersuchungen über grampositive „*Proteus*“-arten zu klären wäre.

Der Vollständigkeit halber will ich die Versuche noch anführen, welche darauf hinausgehen, ähnlich wie bei Typhus und Cholera diagnostisch elektive Nährböden zu finden. Die leitenden Grundgedanken waren einerseits, das überwuchernde Wachstum zu hindern, vielmehr einzuschränken, so daß nicht schwärmende Einzelkolonien sich entwickeln (Karbolaragar — 150 —), Eichloffblau + Karbol — 13 —) und durch chemische Änderungen des Nährbodens, der mit Kaliumtellurit versetzt war, sichtbar zu machen (49).

Morphologisches und kulturelles Verhalten	Lehmann und Neumann	Glaser und Hachla (nach 14 Stämmen)	Horowitz (nach 24 Stämmen)
Größe und Form	Schlanke, dünne Stäbchen, oft in langen Fäden, auch spiralig gewunden	Stäbchen	Kleine Stäbchen
Eigenbewegung	Sehr lebhaft	Beweglich	Stark eigenbeweglich
Geißeln	Sehr zahlreiche lange peritriche Geißeln	— ¹⁾	—
Sporen, Kapsel	Nicht vorhanden	—	—
Gramfärbung	Nach Gram wechselnd	Gramnegativ	In überwiegender Zahl gramnegativ
Temp. (Optimum)	Bei Eisschrank und Bruttemperatur	22—37°	—
Sauerstoffbedürfnis	Aerob und anaerob gleich gut	Fakult. anaerob	—
Gelatine-Stich	Anfangs fadenförmig uncharakteristisch, dann schlauchförmig verflüssigend; schalenförmig, dann zylindr. Verflüssigung	bei 4 Vulgarisstämmen erst Verflüssig., später nicht mehr; 10 Stämme verflüssigen	Schnelle Verflüssigung, trichterförmige oder napfförmige Verflüssig., bei einzelnen Calamus scriptorius
„ Strich	—		—
„ Platte	60fach vergr. — oberflächliche Kolonien, breiten sich mehr aus, im Innern lebhaft u. zierliche Bewegung d. Bakterienmassen. Insel-förmiges Ausschwärmen der Kulturen		Schwärmkolonien verschiedener Stärke in 5 u. 10% Gelatine
Agar-Stich	—	—	—
„ Strich	Schleimig, dünn durchscheinend, saftig glänzender Belag, in 12 Stunden über ganze Oberfläche verbreitet	—	Ausgedehnter dünner und durchscheinender Schleier
„ Platte	Rundliche, nicht besonders charakteristische Kolonien. Ausschwärmen, schleimartiges Wachstum	Üppig schwärmend, dicker, weißer Belag	—

¹⁾ — = keine Angabe vorhanden.

Cantu (nach 179 Stämmen)	Glenn (nach 7 Stämmen)	Zeiss (nach 19 Stämmen)	Flinzer (nach 1 Stamm)
Abgerundete, einzeln u. zusammenliegende Stäbchen	Stäbchen	Stäbchen mit abgerun- deten Ecken; auch Fa- denbildung	Kürzere und längere Stäbchen. Fadenbil- dung: Einzelne Stäb- chen verschieden lang
Sehr beweglich	Vorhanden	Stark lebhaft eigen- beweglich	Schnellende u. schlän- gelnde Eigenbewegung
Begeißelt	—	—	—
Keine Sporen	Keine Sporen	Keine Kapsel und Sporen	—
Gramnegativ	—	Gramnegativ	Gramnegativ
25—37°	37°	22—37°	—
Fakultativ anaerob	Fakultativ anaerob	Aerob und fakultativ anaerob	—
Trichter-, Zylinder- und kautschukförmige Ver- flüssigungen von der Oberfläche nach unten zu fortschreitend	Nadelförmiges Wachs- tum dann tiefer Trichter, Verflüssigung	—	Faserartige Ausläufer, dann verflüssigt; in ob. Partien zahlreiche schwimmende Inseln
—	—	Nach 2 Tagen langsame Verflüssigung an Ein- stichstelle, nach 3×24 Stunden in die Breite gehende starke Verflüs- sigung	—
Verflüssigende Schwärmkolonien	Charakteristisches Wachstum, Verflüssi- gung	Nach 2 Tagen stark ver- flüssigende Kolonien.— Schwärmende Inseln	Nach 10 Stunden Be- ginn der Verflüssigung. Nährboden v. schwim- menden Inseln durch- setzt, die fasernartige Ausläufer in Umgebung senden
—	—	In 24 Stunden faden- förmig, nach 4—6 Ta- gen weißlich in die Tiefe wachsend	—
—	—	Bläulich matt, schleim- artig, in 8—10 Stunden über ganze Oberfläche sich verbreitend	—
Nicht besonders charakteristisch	—	Strahlenförmiges pro- gredientes Wachstum	Zarte Einzelkolonien.— In älteren Kulturen außerdem zarte Fasern in Kolonienumgebung

Morphologisches und kulturelles Verhalten	Lehmann und Neumann	Glaser und Hachla (nach 14 Stämmen)	Horowitz (nach 24 Stämmen)
Blutserum	—	—	—
Kartoffel	Sehr spärliches Wachstum, weißgelblich auf den Stich beschränkt	—	—
Bouillon	Stark getrübt, mit starkem Bodensatz	trübe, mit Oberflächenhaut	—
Milch	Nach 2—3 Tagen koaguliert, später wieder verflüssigt, Milch später gelblich schwach sauer	Gerinnung u. Peptonisierung	Nach 2 Tagen ohne Säurebildung; koaguliert, dann peptonisiert
Lackmusmolke	—	Bei einzelnen Stämmen bleibt Farbe blau, bei anderen Umschlag ins Violette, dann klar.	—
Mannit	—	—	Säure und Gas +
Maltose	—	—	Von 24 Stämmen bildeten 23 Gas u. Säure
Saccharose	—	—	Von 24 Stämmen bildeten nur 7 Gas u. Säure
Laktose	—	—	Gas } nicht Säure } gebildet
Traubenzucker-Boillon	—	—	—
Traubenzucker-Agar	—	—	Gas } + Säure }
Neutralrotagar	—	—	Starke Veränderung d. Farbe ins Gelbe
Endoagar	—	Farbloses Wachstum	—
Drigalskiagar	—	Blaue Kolonien	—

Cantu (nach 179 Stämmen)	Glenn (nach 7 Stämmen)	Zeiss (nach 19 Stämmen)	Flinzer (nach 1 Stamm)
—	Verflüssigt	Alle Stämme verflüssigen innerhalb 12 bis 24 bis 48 Stunden Löfflerserum	—
—	Üppiges und sichtbares Wachstum	Schleimiges Wachstum, in 24 Stunden bräunlich verfärbt	Saftiger weißgelblicher Belag
In 24 Stunden getrübt; niemals Kahlhaut. Weißer Bodensatz, später bräunlich	Trübung, keine Schaumbildung	In 24 Stunden gleichmäßig getrübt; kein Häutchen	Nach 12—18 Stunden gleichmäßig getrübt, n. 24 Stunden Bodensatz, Wölkchenbildung, keine Kahlhaut
Nach 2 Tagen vollständig koaguliert. Auflösung u. Peptonisierung	Geronnen-alkalisch	Gutes Wachstum bei neutraler Reaktion; nach 13 Tagen nicht koaguliert, jedoch peptonisiert. — Alkalisch	Gerinnt; nach 2×24 Stunden starker Bodensatz mit dünner Molke
—	—	—	Trübung u. Rötung; keine Kahlhaut
} Gasbildung +	—	Agar — nach 24 Stunden beginnende Entfärbung, nach 48 Stunden Gasbildung	—
	—	Agar — nach 24 Stunden beginnende Entfärbung, nach 48 Stunden Gasbildung	—
—	Gas +	—	—
Wird von allen Stämmen nicht angegriffen	kein Gas	Agar — nach 24 Stunden Gasbildung und Entfärbung	—
Gas +	} Gas +	—	Trübung; Gas +
—		Gas +	Nach 12—24 Stunden Gasbildung u. starke Sprengung
—	—	In 24 Stunden Gas +; Sprengung	—
—	—	In 24 Stunden farbloses Wachstum; nach 4—5 Tagen geringe Rötung einzelner Kolonien	In 2×24 Stunden Rötung des ganzen Nährbodens
—	—	Blau, kein Farbensschlag	Allmählich leicht gerötet

Morphologisches und kulturelles Verhalten	Lehmann und Neumann	Glaser und Hachla (nach 14 Stämmen)	Horowitz (nach 24 Stämmen)
Indol	Reichlich +	—	Nach 24 Stunden hatten sich in 24 Stämmen 7 gebildet; 17 waren nach 7 Tagen noch negativ
H ₂ S	Reichlich +	—	Nach 24 Stunden sehr stark
Tierpathogenität	—	—	1 Öse intrap. f. Meer-schweinchen innerhalb 24 Stunden tödlich

	Pergola (nach 1 Stamm)	Ross (nach 1 Stamm)	Hicks (nach 1 Stamm)	Hanke u. Tertsch (nach 1 Stamm)
Größe und Form	Stäbchen mit abgerundeten Ecken	Lange und kurze Stäbchen	Koliähnlich	Breite, gerade Stäbchen mit abgerundeten Ecken; sehr polymorph
Eigenbewegung	Lebhaft aktiv	— ¹⁾	Eigenbeweglich	Lebhaft eigenbeweglich
Geißeln	8—10 Geißeln	—	—	—
Sporen, Kapseln	Keine Sporen	—	—	Keine Kapsel
Gramfärbung	Gramnegativ	Gramnegativ	Gramnegativ	Gramnegativ
Temp. (Optimum)	25—38°	—	—	22—37°
Sauerstoffbedürfnis	Aerob u. anaerob.	—	—	Aerob.; fakult. anaerob
Gelatine-Stich	Entwicklung längs des Stichkanals; langsame Verflüssigung	—	Langsam vom Einstich nach unten zu sich fortsetzende Verflüssigung	Rasche, gleichmäßige Verflüssigung nach 48 Stunden
Gelatine-Strich	Frühere u. schnellere Verflüssigung als in Stich	Rasche Verflüssigung nach 18 Stunden	—	—
Gelatine-Platte	Nach 2 Tagen Verflüssigung; zahlreiche Ausläufer n. allen Seiten	—	—	Nach 24 Stunden Einsinken der Kolonien; Aussenden v. Ausläufern, Schwarmkolonien

¹⁾ — = keine Angabe vorhanden.

Cantu (nach 179 Stämmen)	Glenn (nach 7 Stämmen)	Zeiss (nach 19 Stämmen)	Flinzer (nach 1 Stamm)
In Bouillon +	Positiv	In 24 Stunden schwach; nach 3 Tagen stark +	In Bouillon u. Pepton- wasser positiv
—	—	Nach 24 Stunden mittelschwach	—
—	—	—	Subkutan, 12 Stunden alte Kultur für weiße Maus tödlich — 0,5 ccm derselben Bouillonkul- tur subkutan gibt bei Meerschweinchen Ab- szept

v. Rottkay (nach 1 Stamm)	Orr (nach 2 Stämmen, A u. B)	Bertarelli u. Marchelli (nach 1 Stamm)	Wallace u. Dudgeon (nach 1 Stamm)
Stäbchen mit leicht ab- gerundeten Ecken; Fadenbildung	abgerundete, manchmal in Ketten liegende Stäbchen	gerade lange Stäbchen mit abgerundeten Ecken	—
Lebhaft	beide sehr eigenbe- weglich	Äußerst beweglich	—
—	—	—	—
—	Keine Sporen	Kapsel vorhanden.— In Bouillon keine Kapsel	—
Gramnegativ	Grampositiv	Grampositiv	—
22—37°	—	—	—
Aerob und anaerob.	—	—	—
Nach 24 Stunden in 10% Gelatineverflüssi- gung, erst oberflächlich, dann trichterförmig	A verflüssigt schnell in 72 Stunden; B beginnt erst nach 7 Tagen	—	—
Rasche Verflüssigung; nach 24 Stdn. Gelatine zusammengerutscht	—	—	—
Nach 12 Stunden ein- zelne Zoogloäformen; nach 20 Stunden Schwarkolonien; nach 30 Stunden voll- kommen verflüssigt	—	Gelatine verflüssigt; ausgebreitete Kolonien mit gefingerten Bän- dern und Neigung zur Ausheilung	Schnell verflüssigt

	Pergola (nach 1 Stamm)	Ross (nach 1 Stamm)	Hicks (nach 1 Stamm)	Hanke u. Tertsch (nach 1 Stamm)
Agar-Stich	Nicht besonders bemerkenswertes Verhalten	—	—	—
Agar-Strich	Zart, feucht u. glänzend, durchsichtig, weißlichgrau, irisierend	—	—	Schleimig, feuchtglänzend
Agar-Platte	Aussehen bietet nichts Besonderes dar	Zarte, grauweiße Kolonien; progredientes Wachstum	Nach 24 Stunden weißschleimig, dann gelblich-braun	Nach 24 Stunden kleine gelbweiße Kolonien
Blutserum	Keine Verflüssigung; im flüssigen Serum Koagulation	—	—	Auf Löffler Serum weißgelber, fadenziehender Belag
Kartoffel	Kaum sichtbarer Rasen	—	Nach 24 Stunden hellbräunliches, dann dunkelbraunes Wachstum	Schmutzig-grauer üppiger Rasen
Bouillon	Gleichmäßige Trübung	Gleichmäßig getrübt	getrübt u. wolkig	Allgemein getrübt, nach 14 Tagen tiefbraun; Häutchenbildung
Milch	Peptonisiert-alkalisch	—	Gerinnung, fast ohne Säurebildung, dann Peptonisierung	Nach 24 Stunden koaguliert
Lackmuskmolke	Zuerst leicht rosa, dann Umschlag ins Blau	Geringe Säurebildung. Keine Gerinnung	—	—
Mannit	Nicht verändert	Säurebildung in M-Bouillon; kein Gas	Gas } + schwach Säure }	—
Maltose	Nicht verändert	In M-Bouillon allgemeine Trübung; kein Gas und keine Säure	Gas } + schwach Säure }	—
Saccharose	Wenig vergoren	—	—	—
Laktose	Nicht verändert	In L-Bouillon allgemeine Trübung; kein Gas und keine Säure	Gas } + schwach Säure }	Kein Gas
Traubenzucker-Bouillon	} Stark vergoren	—	—	Gas +
Traubenzucker-Agar		—	Nach 24 Stunden Gas u. Säure stark +	Gas +
Neutralrot-agar		Kein Wachstum	—	—
	Gas } + Fluoreszenz }			

v. Rottkay (nach 1 Stamm)	Orr (nach 2 Stämmen, A u. B)	Bertarelli u. Marchelli (nach 1 Stamm)	Wallace u. Dudgeon (nach 1 Stamm)
Kolonienbildung außer- halb des Stiches; Gas +	—	—	—
Fettiger, kräftiger und irisierender Belag	—	Weißlich-grau	—
Ähnlich wie Gelatine- platten, jedoch nicht ganz so charakterist. Verflüssigt	Grauweiß; A hat schärferen Rand als B	Zackenförmige, mit zahlreichen Ausläufern versehene Bänder	—
—	—	—	Bei 37° nach einigen Tagen verflüssigt
—	—	Weißlicher u. später dunklerer Belag	—
Gleichmäßige Trübung, Flockenbildung, kein Häutchen	—	Gleichmäßige Trübung, nach 2 Tagen reichlich Bodensatz	—
Nach 24 Stunden ohne Koagulation; jedoch Kaseinverflüssigung. — Alkalisch	—	Nicht koaguliert	—
Nach 24 Stunden stark sauer; nach 30 Stunden alkalisch, dann tief- dunkelblau, klar	—	Nicht gerötet	Sauer und entfärbt
Gas } + Säure }	—	—	Unverändert
Nach 3 Tagen stark sauer; Gas +	—	—	—
Nach 2 Tagen sauer; Gas +	A } B } Gas u. Säure +	—	—
Kein Gas; stark alkalisch	Unverändert	Unverändert	Unverändert
Nach 10 Stunden Gas +	—	—	—
Stark sauer. Gas +	A } B } Gas u. Säure +	—	—
Nach 10 Stunden Gas + und Fluoreszenz +; nach 24 Stunden ganz entfärbt	—	—	Mit Gallensalzlaktose- zusatz. — Fluoreszenz

	Pergola (nach 1 Stamm)	Ross (nach 1 Stamm)	Hicks (nach 1 Stamm)	Hanke u. Tertsch (nach 1 Stamm)
Endoagar	Gutes Wachstum; Farbenschlag nach rot	—	—	—
Drigalski- agar	Kein Wachstum	—	—	—
Indol	Positiv	—	—	In 20% Pepton- wasser reichlich +
H ₂ S	Positiv	—	—	—
Tierpatho- genität	Meerschweinchen, Kaninchen, weiße Ratten u. Mäuse, Katzen intravenös, intrap. subkutan, intraoral mit Agar- kulturen innerhalb 12 Stunden	—	Für Meerschwein- chen in starken Do- sen intrap. und subkutan tödlich	Kaninchen u. weiße Mäuse mit 2 ccm 24stündiger Kultur intrap. oder intrav. in 36—48 Stunden tödlich; lokal für Hornhaut oder Bul- bus oculi entzün- dungserregend

Werfen wir zum Schluß noch einen Blick auf die Proteus-Agglutination.

Als Klieneberger seine Studien über Proteusagglutinine abgeschlossen hatte, war er zu dem Ergebnis gelangt, daß Proteus vulgaris und mirabilis ausschließlich durch ihre homologen Immunsere beeinflusst werden; daß bei örtlichen Infektionen die zusammenballende Fähigkeit des Blutserums für den infizierenden Stamm und für fremde Stämme verschwindend niedrig, dagegen bei Allgemeininfektion hoch war. Glaser und Hachla (55) haben diese Befunde in größeren Reihen als Klieneberger bestätigen und erweitern können, indem sie angaben, daß auch Proteus mirabilis, Zenkeri und piscicidus demselben Gesetze folgen. Auch Cantu hat bei 9 Vulgaris-Stämmen dasselbe gesehen. Schon mehr mit der Absicht, Untergruppen, die biologisch (Indolbildung, Zuckerspaltung) sich unterschieden, herauszuarbeiten, hat Horowitz sich zum Ziel gesetzt, mit dem Schlußergebnis, daß selbst innerhalb einer durch Agglutination in sich geschlossenen Gruppe kulturell nicht übereinstimmende Vertreter vorkommen. Zwar hat van Loghem ebenfalls auf biologische Lebensäußerungen — fehlende Indolbildung — hin versucht, agglutinatorisch den anindologen vom indologen Typ zu trennen. Nach seinen Beobachtungen ist dies möglich. Die Prüfung dieses Problems ist eingehender Beschäftigung wert, sie verspricht jedoch erst dann einen Erfolg, wenn die Frage der Indolbildung beim Vulgaris irgendwie einer erfreulichen Lösung näher gebracht ist. Vorläufig sind wir, zumal durch van Loghems Aufstellung des Anindologen, noch weit davon entfernt.

Einen recht beachtlichen Versuch zur Klärung der Unterschiede in der Proteusgruppe mit Hilfe der Agglutination haben Aoki und Iizuka unternommen. Sie bedienten sich der gekreuzten Agglutination, auf Grund deren sie „20 Stämme von Vulgaris in 7 agglutinatorisch einheitliche Unterarten, 14 von Mirabilis in 5, und 7 von Zenkeri in 3 deutlich differenzieren (S. 516).

v. Rottkay (nach 1 Stamm)	Orr (nach 2 Stämmen, A u. B)	Bertarelli u. Marchelli (nach 1 Stamm)	Wallace u. Dudgeon (nach 1 Stamm)
—	—	—	—
Blaue durchsichtige Kolonien Negativ	—	—	—
—	—	Nach 2 Tagen negativ	In Pepton nach 10 Ta- gen negativ
0,5 ccm 24stündiger Bouillonkultur für weiße Maus nach 6 Stunden tödlich	—	—	—
			Für Meerschweinchen wechselnd

Sie gehen noch weiter: „Diese agglutinatorisch einheitlichen Unterarten aus den einzelnen Abteilungen von Hauser zeigen sich in vielen Fällen gegenseitig gleichartig, so daß die Hausersche Einteilung nicht mehr brauchbar ist“. Ergebnis: „Auf diese Weise konnten wir 41 Stämme von Proteusbakterien in 9 Unterarten deutlich teilen.“ Gleich darauf lassen die Verfasser aber den Pferdefuß herauschauen, denn „5. Die Stämme der einzelnen Unterarten zeigten sich aber kulturell nicht einheitlich, so daß man nicht sicher sagen kann, ob diese agglutinatorische Einteilung brauchbar ist.

6. „Aber die Unterarten von Proteusbakterien kulturell und agglutinatorisch ganz übereinstimmend zu bestimmen, scheint bei unserer jetzigen Kenntnis nicht möglich“ (statt „aber“ müßte es „denn“ heißen).

7. „Kulturell allein sie festzustellen, ist auch aussichtslos, weil diese Eigenschaft leicht veränderlich ist.“

8. „Infolgedessen besitzen wir kein anderes Mittel als die gekreuzte Agglutination, um Unterarten von Proteusbakterien festzustellen“ (S. 516 bis 517).

Durch die immerhin strenge Unterscheidungsmöglichkeit wurden Pribram und Pulay (130) veranlaßt, mittels der Agglutination diagnostische Differenzierungen unter der großen Proteusgruppe und seinen Grenznachbarn durchzuführen. Sie konnten so „innige Wechselbeziehungen sowohl zu dem als *Vibrio fluorescens* bezeichneten Vertreter der Fluoreszenzgruppe als auch zum *Vibrio proteus* entdecken.“

Es wird sich bei der trotz Klienebergers ordnenden Arbeit bestehenden Neigung einzelner Forscher verschiedenartige Lebensäußerungen von Bakterien, die dem *Vulgaris* nahestehen, als Eideshelfer zur Proteusdiagnose heranzuziehen und auf diese Weise Proteusbazillen bei Immunitätsexperimenten zu benutzen, nicht verlohnen, näher auf diese einzugehen (24 und 117), hingegen

weisen die Arbeiten von Pettersson (127) und Rubritius (143) einige Fingerzeige auf, daß bei richtig, nicht in Bausch und Bogen abgegebener Diagnose „Proteus“ die Möglichkeit besteht, die einzelnen Unterarten durch Immunisierungsvorgänge zu trennen. Gerade die Versuchsanordnungen von Rubritius, der die Petterssonschen Angaben über die bakteriziden Leukozytenstoffe bei Meerschweinchen gegenüber Bakterien (*Bact. typhi* und *vulgare*, *Bac. anthracis*, *Vibrio cholerae*) prüfte, brachte zutage, daß *Proteus*-Stämme vom Typ *Vulgaris* bedeutend widerstandsfähiger gegen Leukozytenbakterizidie sind als der *Mirabilis*-Typ, der außerordentlich stark unter den bakterienfeindlichen Stoffen der weißen Blutkörperchen leidet. Es wäre reizvoll, diese Frage, der sich bisher kein Experimentator mehr gewidmet hat, weiter auszubauen, da sich hier eine Aussicht bieten könnte, differentialdiagnostisch irgendwie zu einer Trennung verschiedener *Proteus*typen zu gelangen.

E. Schlußbetrachtung.

Zusammenfassend läßt sich also sagen: Die von Klieneberger angeregte und geforderte Neuorientierung in der *Proteus*frage ist teilweise auf günstigen Boden gefallen. Es sind eine große Zahl von zumal deutschen, holländischen, englischen und französischen Untersuchungen entstanden, welche die Diagnose des *Proteus*, sein Vorkommen und seine Lebensäußerungen, seine menschen- und tierpathogenen Eigenschaften erforschten. Jedoch ist im einzelnen Fall die Diagnose des *Proteus vulgaris* Hauser oft unzulänglich gestellt und hiernach die Entscheidung gefällt worden. Einerseits hat sich bei den kritischen Prüfungen an großen Reihen immer wieder gezeigt, daß scharf umrissene Eigenschaften als feststehende Einheit nicht vorkommen, andererseits hat man mit Hilfe der Agglutination versucht, Klärungen innerhalb der einzelnen *Proteus*gruppen herbeizuführen. Doch sind auch diese nicht zu einem durchweg befriedigenden Ergebnis gelangt. Es liegt daher im Interesse der Bakteriologie wie der Forscher selbst, jedes von ihnen gefundene und als *Proteus vulgaris* Hauser diagnostizierte Bakterium genau mit allen seinen morphologischen und biologischen Eigenschaften „steckbrieflich“ festzulegen und mit der Klienebergerschen und der von mir gegebenen Tabelle zu vergleichen und einzuordnen.

Literatur.

1. Adler, bei Posselt. Beziehungen zwischen Leber, Gallenwegen und Infektionskrankheiten. *Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. von Lubarsch-Ostertag*, 17, 2, S. 719, 1015 (l. c. 930).
2. Aguilar, Le *Proteus acelhuatensis*. Thèse Doctorat. San Salvador 1906. *Bull. de l'inst. Pasteur* 5, S. 1005, 1907.
3. Albrecht, Über Infektionen mit gasbildenden Bakterien. *Arch. f. klin. Chirurg.* 67, S. 514, 1902.
4. Almagia, Sul potere pathogene per l'uomo del bacille fluorescens liquefaciens. *Boll. d. soc. Osped. Roma* 1907, Nr. 4. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Orig.* 42, S. 213, 1909.
5. Aoki und Iizuka, Studien über die Unterarten der *Proteus*bazillen. (Die gekreuzte Agglutination als ein Differenzierungsverfahren für Bakterienarten.) *The Tohoku Journ. of exp. med.* 1, S. 493, 1920.

6. Bach, Vergleichende Untersuchungen über Proteus-Stämme, unter besonderer Berücksichtigung des sog. Hämotoxinbildungsvermögens. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I **Orig.**, **85**, S. 305, 1921.
7. Baerthlein und Huwald, Zur Ätiologie des Säuglingsdarmkatarrhs. Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 10, S. 478.
8. Bahr, Untersuchungen über die Ätiologie der Cholera infantum. Zentralbl. f. Bakteriol. Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, **Orig.**, **66**, S. 335, 1912.
9. Bainbridge, The action of certain bacteria on proteins. Journ. of hyg. **11**, S. 341, 1911.
10. de Bary, Vorlesungen über Bakterien. Leipzig 1887.
11. Baudet, Indolreaktionen bei Proteusbazillen. Fol. microb. **2**, S. 261, 1014. Bull. de l'inst. Pasteur **12**, S. 390, 1914.
12. Bauer, Méningite purulente aigue causée par un Proteus (Bacillus submobilis). Cpt. rend. soc. biol. **81**, S. 745, 1918. Bull. de l'inst. Pasteur **16**, S. 606, 1018.
13. Behmer, Beiträge zur Biologie und Biochemie des Bacillus proteus und Versuche zur Isolierung pathogener Mikroorganismen aus proteushaltigem Material mittels Agarplatten mit Karbolsäurezusatz bzw. Eichloffblauplatten. Arch. f. Hyg. **89**, S. 295, 1920.
14. Bellei, Contributo allo studio delle intossicazioni alimentari causate dal proteus vulgaris. Bull. de soc. med. di Bologna **8**, S. 51. Index medicus **9**, S. 551, 1911.
15. Benöhr, Beitrag zur Frage der Bakteriämie der Lungentuberkulose. Jahrb. d. Hamb. Staatskrankenanst. **12**, S. 323, 1907.
16. Berdnikow, Sur les Bactéries du groupe Proteus. Journ. de microbiol. I, 1914. Bull. de l'inst. Pasteur **14**, S. 295, 1916.
17. Berg, Die forensische Bedeutung der Fleischvergiftungen, an Düsseldorfer Gruppenkrankungen erläutert. Zeitschr. f. Medizinalbeamte **23**, S. 545, 1910.
18. Bertarelli und Marchelli, Veränderungen des Senfes durch Proteus und dadurch verursachte Vergiftungen. Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genußm. **16**, II, S. 353, 1908.
19. Berthelot, Recherches sur quelques caractères du Prot. vul. Nouvelles données expérimentales sur le rôle des associations microbiennes en pathologie intestinale. Thèse de méd. Paris 1913. Bull. de l'inst. Pasteur **12**, S. 109, 1014.
20. — Recherches sur quelques caractères spécifique de Prot. vul. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **74**, S. 575, 1913.
21. — Recherches sur le Prot. vulg. considéré comme producteur d'indol. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences **156**, S. 641, 1913.
22. — Recherches sur la flore intestinale. Nouvelles données expérimentales sur le rôle pathogène de certaines associations microbiennes. Ann. de l'inst. Pasteur **28**, S. 132, 1914.
23. Bertrand, Recherches sur la flore intestinale dans la diarrhée des nourrissons. Ann. de l'inst. Pasteur **28**, S. 121, 1914.
24. Bordet und Gengou, Sur l'existence de substances sensibilisatrices dans la plupart des sérums antimicrobiens. Ann. de l'inst. Pasteur **15**, S. 289, 1901.
25. Boehnke, Beiträge zur Proteusbiologie. Inaug.-Diss. Erlangen 1913.
26. Bötticher, Jahresbericht über die Tätigkeit des Großherzoglichen Untersuchungsamtes für Infektionskrankheiten zu Gießen im Jahre 1914. Hyg. Rundschau **25**, 428, S. 1915.
27. Braun und Salomon, Über den Fleckfieber-Proteus-Bazillus (Weil-Felix), zugleich ein Beitrag zum Wesen der Weil-Felixschen Reaktion auf Fleckfieber.) Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I **Orig.**, **81**, S. 20, 1918.
28. Broughton-Alcock, Treatment of a uterine Abscess by sensitizid bacilli protei. Brit. med. Journ. 6. Juni 1914. S. 1224.
29. Brüning, Über infektiösen fieberhaften Ikterus (Morbus Weillii) im Kindesalter, zugleich ein Beitrag zur Pathogenese des Bacillus Proteus fluorescens. Dtsch. med. Wochenschr. 1904. Nr. 35, S. 1269 und Nr. 36, S. 1316.
30. Bunge, Zur Ätiologie der Gasphegmone. Fortschr. d. Med. **12**, S. 533, 1894.

31. Burnet, Bactéries des Poussières. *Ann. de l'inst. Pasteur* **31**, S. 593, 1917.
32. Calicetti, Contributi allo studio della flora microbica delle suppurazioni timpaniche. *Pathologica* **9**, S. 291, 1917. *Bull. de l'inst. Pasteur* **16**, S. 323, 1918.
33. Cantu, Le Bacillus proteus, sa distribution dans la nature. *Ann. de l'inst. Pasteur* **25**, S. 852, 1911.
34. Coenen, *Der Gasbrand*. Berlin, J. Springer 1920.
35. Costantini, Sopra un caso di settico-piemia streptococcica (Contributo allo studio delle associazioni microbiche dello streptococco). *Ann. dell'Inst. Maragl.* **7**, 1914. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Ref.*, **64**, S. 360, 1916.
36. Daumézon, Sur un germe microbien isolé d'une acide alimentaire. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* **75**, S. 665, 1913.
37. Dibbelt, Bakteriologische Blutuntersuchungen an dem Leichenmaterial des pathologischen Instituts in Tübingen. *Arb. a. d. pathol. Inst. Tübingen* **6**, S. 158, 1908.
38. Dorminguez, Infecciones quirurgicas a proteus vulgaris. *Rev. de med. y cirug. de la Habana* **10**, S. 318, 1905. *Index medicus* **3**, S. 853, 1905. (Inhalt mir nicht zugänglich.)
39. Douma, De bacterien der proteusgroup als oorsaak van vleeschvergiftigen. *Tijdschr. v. Vergelijkende Geneesk.* **2**, S. 131, 1917. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Orig.*, **68**, S. 347, 1919.
40. Doyen et Yamanouchi, Flore bactérienne des plaies de guerre. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* **77**, S. 503, u. 512, 1914. *Bull. de l'inst. Pasteur* **13**, S. 324, 1915.
41. Engel, Über Bacterium proteus und Ruhr. *Münch. med. Wochenschr.* 1917, Nr. 45, S. 1460.
42. Fishbein, Contribution to the bacteriology of peritonitis, with special reference to primary peritonitis. *Americ. Journ. of the med. sciences* **144**, S. 502, 1912. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Ref.*, **56**, S. 273, 1913.
43. Flinzer, Proteus vulgaris, Erreger eines subperichondralen Rippenabszesses. *Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg.* **108**, S. 564, 1911.
44. Fortineau, Rappin et Soubrane, Etude sur une nouvelle espèce bacillaire chromogène. „Bac. prot. ruber“. *Gaz. méd. de Nantes* **26**, S. 314, 1908. *Index Medicus* **6**, S. 502, 1908.
45. Fraenkel, Über die Ätiologie und Genese der Gasphegmonen, Gaszysten und der Schaumorgane des menschlichen Körpers. *Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* **8**, S. 403, 1902.
46. — Über menschenpathogene Streptokokken. *Münch. med. Wochenschr.* **12**, S. 548, 1905.
47. Franzen und Braun, Über die Vergärung der Ameisensäure durch Prot. vulg. *Biochem. Zeitschr.* **8**, S. 29, 1908.
48. Frégonneau, Weisen die in verschiedenen Substraten gefundenen Proteusbakterien biologische Unterschiede auf und welche? *Inaug.-Diss. Bern* 1908. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Ref.*, **43**, S. 800, 1909.
49. Friedberger und Joachimoglu, Über einen Nährboden zur Züchtung des Bacillus typhii exanthematici (Bacillus Proteus X Weil-Felix). *Münch. med. Wochenschr.* 1918, Nr. 30. S. 805.
50. — und Pfeiffer, *Lehrb. d. Mikrobiol.* 1919.
51. Fromme, Die Ätiologie der puerperalen Infektion. *Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. u. z. Immunitäts-Forsch.* **1**, S. 101, 1913.
52. Fuchs, Über Ringabszeß der Hornhaut. *Graefes Arch. f. Ophthalmol.* **56**, S. 1, 1903.
53. Gay und Southard, The significance of bacteria cultivated from the human cadaver: a study of 100 cases of mental disease with blood and cerebrospinal fluid cultures and clinical and histological correlations. *Zeitschr. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Orig.*, S. 117, 1910.
54. Gildemeister und Baerthlein, Bakteriologische Untersuchungen bei darmkranken Säuglingen. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1913, Nr. 21, S. 982.

55. Glaser und Hachla, Beiträge zur Kenntnis der Proteusbakterien, insbesondere hinsichtlich der agglutinatorischen und hämolytischen Eigenschaften und Beziehungen bei den Arten derselben. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig.**, **11**, S. 310, 1911.
56. Glenn, Variation and carbohydrate metabolism of bacilli of the Proteus-group. Zeitschr. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I **Orig.**, **58**, S. 481, 1911.
57. Goebel, Proteusmeningitis und Proteussepsis bei einem Neugeborenen nebst Bemerkungen über Proteus als Krankheitserreger des Menschen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **116**, S. 119, 1914.
58. Groot, Recherches sur le Bact. (Prot.) anind. Ann. de l'inst. Pasteur **32**, S. 299, 1918.
59. Haim, Beitrag zur Pathogenität des Bac. Proteus vulgaris (Hauser). Wien. klin. Wochenschr. 1903, Nr. 20, S. 585.
60. Hanke, Ein bisher unbekannter Bazillus, der Erreger des typhischen Ringabszesses der Kornea. Zeitschr. f. Augenheilk. **10**, S. 373, 1903.
61. — und Tertsch, Einige seltene Infektionen des Auges. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **45**, II, S. 545, 1907.
62. Hauser, Über Fäulnisbakterien und deren Beziehungen zur Septikämie. Ein Beitrag zur Morphologie der Spalzpilze. Leipzig 1885.
63. Heile, Über bakteriologische Untersuchungen zur Klärung der Pathogenese der Appendicitis. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I **Orig.**, **56**, S. 233, 1910.
64. Heim, Zur Proteusdiagnose. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I **Orig.**, **70**, S. 81, 1913.
65. Heine, Über die otogene Pyämie und Sepsis. Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 44, S. 1251.
66. Henschen und Reenstierna, Zur Pathogenese der sog. Weilschen Krankheit: Ein Fall von Proteusinfektion beim Säugling. Zeitschr. f. Kinderheilk. **14**, S. 185, 1916.
67. Herter und ten Broeck, A biochemical study of Prot. vulg. Hauser. Journ. biol. Chemistry **9**, S. 491, 1911. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Ref., **51**, S. 107, 1912.
68. Heyde, Zur Kenntnis der Gasgangrän und über einen Fall von Hirnabszeß, ausschließlich bedingt durch anaerobe Bakterien. Beitr. z. klin. Chirurg. **61**, S. 50, 1909.
69. Hicks, A Bacillus of an unusual kind isolated from a case of septicaemia. Lancet **184**, I, S. 1526, 1913.
70. Hilgers, Pseudodysenteriebazillen als Erreger von Zystopyelitis. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I **Orig.**, **83**, S. 414, 1919.
71. Holth, zit. nach Bahr, S. 347.
72. Horowitz, Contribution à l'étude du genre Proteus. Ann. de l'inst. Pasteur **30**, S. 307, 1916.
73. Hübner, Die bakteriellen Nahrungsmittelvergiftungen. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **9**, 30, 19.
74. Jacoby, Martin, Über Fermentbildung. 7. Mitteilung. Biochem. Zeitschr. **88**, S. 35, 1918.
75. — Über Bakterienkatalase. Ebenda **89**, S. 352, 1918.
76. — Über Bakterienkatalase. 2. Mitteilung. Ebenda **92**, S. 129, 1918.
77. — Über Bakterienkatalase. 3. Mitteilung. Ebenda **95**, S. 124, 1919.
78. — Über den geringen Katalasegehalt der Weil-Felix(X)-Stämme im Gegensatz zu normalen Proteusstämmen. Ebenda **100**, S. 191, 1919.
79. Jefferys, Infection of the urinary tract in children by coliform organisms. Quarterly Journ. of Med. **4**, 1911, Nr. 15, S. 267. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Ref., **51**, S. 25, 1912.
80. Jones, The proteus-sparing action of utilizable carbohydrates in cultures of certain sugar-fermenting organisms. Journ. Inf. Dis. **19**, S. 33, 1916. Bull. de l'inst. Pasteur **14**, S. 702, 1916.

81. Kendall and Walker, Observations on the proteolytic enzyme of Bac. Prot. Studies in bacterial metabolism. XL. Journ. Inf. Dis. **17**, S. 442, 1915. Bull. de l'inst. Pasteur **14**, S. 107, 1916.
82. Kißkalt, Bakteriologie. In: Kißkalt und Hartmann, Praktikum der Bakteriologie und Protozoologie. 4. Aufl., 1920.
83. Klieneberger, Klinische und kritische Beiträge zu Differenzierungen pathogener Proteusarten und Beiträge zur Wertung der Proteusagglutination. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **58**, S. 85, 1908.
84. — Neue Beiträge zur Proteus- und Pyozyaneus-Immunität. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. S. 686, 1909.
85. Klose, Über die Ätiologie und spezifische Behandlung der Gasödemerkrankung. Ergebn. d. Hyg., Bakteriol., Immunitäts-Forsch. u. exp. Therap. **4**, S. 1, 1920.
86. Knauth, Ein Beitrag zur Weilschen Krankheit. Dtsch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 50, S. 2004.
87. Kolle und Hetsch, Die experimentelle Bakteriologie und die Infektionskrankheiten. 5. Aufl., 1920.
88. — und Wassermann, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. 2. Aufl., 1912.
89. Krüger, Zur Bakteriologie des Ulcus serpens corneae. Zeitschr. f. Augenheilk. **9**, S. 192, 1903.
90. Kruse, Allgemeine Mikrobiologie. Leipzig 1910.
91. Küster, Anleitung zur Kultur der Mikroorganismen. 2. Aufl., Leipzig 1913.
92. Kurth, Erster Bericht über die Tätigkeit des Bakteriologischen Instituts zu Bremen von seiner Gründung im Jahre 1893 bis zu Ende 1897. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. **24**, S. 924, 1898.
93. Lang, Bericht über die vom 1. 3. 1887—8. 6. 1912 inkl. ausgeführten Aufmeißelungen des Warzenfortsatzes. Zur Bakteriologie der Warzenfortsatzeiterungen, besonders Proteusfälle. Zeitschr. f. Ohrenheilk. **67**, S. 247, 1913.
94. Langstein, Die Pyelozystitis im Kindesalter. Jahresk. f. ärztl. Fortbild. **4**, Heft 6, S. 9, 1913.
95. Larson und Bell, A study of the lesions produced by Bacillus Proteus. Journ. inf. dis. **13**, S. 510, 1913.
96. — — A study of the Pathogenic Properties of Bacillus Proteus. Journ. of exp. med. **21**, S. 629, 1915.
97. Lehmann und Neumann, Atlas und Grundriß der Bakteriologie. 5. Aufl., München 1912.
98. Lenhartz, Über die akute und chronische Nierenbeckenentzündung. Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 16, S. 761.
99. Libman und Celler, The importance of blood cultures in the study of infections of otitis origin. The Americ. Journ. of the med. sciences **138**, Nr. 3, 1909. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Ref., **46**, S. 169, 1910.
100. Lieber, Jahresbericht über die Tätigkeit des Großb. Bad. Untersuchungsamtes für ansteckende Krankheiten zu Freiburg i. Br. vom 1. 1.—31. 12. 1918. Hyg. Rundschau **30**, S. 33, 1920.
101. van Loghem, Bakteriologischer Befund bei spontaner vesikaler Pneumaturie eines diabetischen Kranken. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Orig., **38**, S. 424, 1905.
102. — und van Loghem-Pouw, Beitrag zur Differenzierung der Proteusgruppe (Bact. Proteus anindolog.). Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Orig., **66**, S. 19, 1912.
103. — Bact. (Prot.) anindol. n. sp. Fol. microb. **3**, S. 8, 1915. Bull. de l'inst. Pasteur **13**, S. 451, 1915.
104. — Bact. Prot. anindol. Ann. de l'inst. Pasteur **32**, S. 295, 1918.
105. — Bacterium (Prot.) anindol. bei gesunden und kranken Säuglingen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Orig., **82**, S. 449, 1919.
106. Lubarsch, Pathologie der Weilschen Krankheit. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. von Lubarsch-Ostertag **29**, 1, S. 560, 1919.
107. Maccione, Studio sulla frequenza del genere Proteus nelle diarree estive dei poppanti. Gazette internazionale di Medicina e Chirurgia. 1914, Nr. 47. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Ref., **64**, S. 578, 1916.

08. Mandel, Zur Frage der Fleischvergifter. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I **Orig.**, **66**, S. 199, 1912.
09. Marsiglia, Sull' osteomielite da proteo. Riforma Medica 1914, Nr. 49. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Ref., **63**, S. 700, 1915.
10. Mayer, G., Zur Frage der Fleischvergifter. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 40, S. 2152.
11. Maymone, Setticemia da „Proteus vulgaris“ mortale per l'uomo (Contributo allo studio delle infezioni generali causate da ferite di guerra). Ann. d'ig. **27**, S. 218, 1917. Bull. de l'inst. Pasteur **15**, S. 589, 1917.
12. Meldorf, Parasitologische Untersuchungen aus Grönland. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I **Orig.** **58**, S. 632, 1911.
13. Medical Science, Abstracts and Reviews **1**, S. 213, 1919.
14. Metschnikoff, E., Etudes sur la flore intestinale (Quatrième Mémoire). Les diarrhées des nourrissons. Ann. de l'inst. Pasteur **28**, S. 89, 1914.
15. Meyerhof, Über einige biologische tierpathogene Eigenschaften des Bacillus proteus (Hauser). Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. **24**, S. 18, 55, 148, 1898.
16. Müller, M., „Fleischvergiftung“ und „Nahrungsmittelvergiftung“ in ihrer Beziehung zur „intravitalen“ und „postmortalen“ Infektion des Fleisches der Schlacht-tiere. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I **Orig.**, **66**, S. 222, 1912.
17. Müller, P. Th., Quantitative Untersuchungen über Bakterien-Anaphylaxie. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig.**, **14**, S. 426, 1912.
18. Much und Soucek, Proteusinfektionen. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 38, S. 1191.
19. Muscatello und Gangitano, Über die Gasgangrän. Münch. med. Wochenschr. 1900, Nr. 38, S. 1303.
20. MacNab, Bemerkungen zum Vorkommen des Bacillus pyocyanus am Auge. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **43**, II, S. 542, 1905.
21. zur Nedden, Stock und Brons, Bakteriologie und Parasiten des Auges, infektiöse Augenerkrankungen. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat., herausgeg. von Lubarsch und Ostertag, **10. Erg.**, S. 549, 1907.
22. Orr, Pustule simulating Anthrax due to organisms of the Proteus group. Lancet **176**, I, S. 1594, 1909.
23. Otten, Über bakteriologische Blutuntersuchungen an der Leiche. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **184**, S. 284, 1906.
24. Pauly, Ein Beitrag zur Kenntnis der Pathogenität des Proteus Hauser. Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 12, S. 377.
25. Pergola, Untersuchungen über einen aus Wurstwaren isolierten tierpathogenen Keim. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I **Orig.**, **54**, S. 418, 1910 und **63**, S. 193, 1912.
26. Pereya, Di due interessanti osservazioni di panoftalmite traumatica a rapido sorluppo. Ricerche bacteriologiche. Arch. di ottalmol. 1916. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **62**, I, S. 658, 1919.
27. Pettersson, Über die bakteriziden Leukozytenstoffe und ihre Beziehungen zur Immunität. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I **Orig.**, **39**, S. 423 u. 613, 1905.
28. Posselt, Beziehungen zwischen Leber, Gallenwegen und Infektionskrankheiten. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **17**, 2, S. 719, 1915.
29. — Beziehungen zwischen Leber, Gallenwegen und Infektionskrankheiten. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. von Lubarsch-Ostertag **19**, 1, S. 351, 1919.
30. Pribram und Pulay, Beiträge zur Systematik der Mikroorganismen I. Die Gruppe des Bacterium fluorescens. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I **Orig.**, **76**, S. 321, 1915.
31. Puntoni, Ricerche sul significato del „Proteus vulgaris“ nelle affezioni intestinali. Ann. d'ig. **26**, S. 293, 1916. Bull. de l'inst. Pasteur **15**, S. 372, 1917.
32. Pupilli, Sul valore etiologico del „Proteus vulgaris“ nel „Cholera infantum“. Ann. d'ig. **30**, S. 762, 1920.

133. Rach und v. Reuss, Zur Ätiologie der Zystitis bei Knaben im Säuglingsalter. *Jahrb. f. Kinderheilk.* **74**, S. 684, 1911.
134. Reis, Klinische und experimentelle Untersuchungen über den Morax-Axenfeldschen Diplobazillus. *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.* **48**, II, S. 460 u. 592, 1910.
135. Rettger and Newell, Putrefaction, with special reference to the Proteus-group. *Journ. biol. Chem.* **13**, S. 341, 1912. *Med. Science*, l. c.
136. Rocha-Lima, Die Ätiologie des Fleckfiebers. *Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat.*, herausgeg. von Lubarsch und Ostertag **19**, S. 159, 1919.
137. Römer siehe bei Wirtz.
138. Roman, Zur Ätiologie und Genese der Kolpohyperplasia cystica. *Prag. med. Wochenschrift* **38**, S. 568, 1913. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Ref.*, **60**, S. 54, 1914.
139. Rovsing, Klinische und experimentelle Untersuchungen über die infektiösen Krankheiten der Harnorgane. Berlin 1898.
140. — Diagnose und Behandlung der hämatogenen Infektion der Harnwege. *Zeitschr. f. urol. Chirurg.* **2**, S. 185, 1914.
141. Ross, A Case of Meningitis, in which the only organism that could be cultivated from the cerebro-spinal fluid during life was a bacillus of the Proteus group. *Lancet* **183**, II, S. 1292, 1912.
142. v. Rottkay, Über eine unter dem Bilde des Typhus abdominalis verlaufende Proteusinfektion mit tödlichem Ausgang. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1910, Nr. 16, S. 750.
143. Rubritius, Über die Wirkung der Meerschweinchenleukozyten auf verschiedene Proteusstämme. *Arch. f. Hyg.* **74**, S. 211, 1911.
144. Saathoff, Ein Beitrag zur Kenntnis der primären Pyelitis. *Münch. med. Wochenschr.* 1909, Nr. 44, S. 2262.
145. Saquépée, Empoisonnements alimentaires par les microbes du groupe Proteus. *Progrès méd.* **24**, S. 244, 1908.
146. — de Lavergne et Dehorne, Infections à „Proteus“ dans les plaies de guerre. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* **81**, S. 944, 1918. *Bull. de l'inst. Pasteur* **17**, S. 119, 1919.
147. Sasaki, The influences of conditions of bacterial cleavage of proteins on the cleavage products. *Journ. biol. Chem.* **32**, S. 527, 1917. *Bull. de l'inst. Pasteur* **17**, S. 256, 1919.
148. — und Otsuka, The stereochemistry of the bacterial decomposition of albumin. *Journ. biol. Chem.* **32**, S. 533, 1917. *Bull. de l'inst. Pasteur* **17**, S. 256, 1919.
149. Sattler siehe bei Hanke und Tertsch.
150. Schaeffer, Ein Hilfsmittel zur bakteriologischen Untersuchung proteushaltigen Materials (Leichenorgane, Eiter, Stuhl). *Berl. klin. Wochenschr.* 1919, Nr. 5, S. 110.
151. Scheidemandel, Die infektiösen Erkrankungen der Nieren und Harnwege. *Würzb. Abhandl.* **13**, S. 180, 1913.
152. — Über die Bedeutung der bakteriologischen Harnuntersuchung für die Diagnose und Therapie (speziell der akuten Nephritis). *Münch. med. Wochenschr.* 1913, Nr. 31, S. 1722 u. Nr. 32, S. 1778.
153. Schlesinger, Über eine vom Mastdarm ausgehende Phlegmone mit Gasbildung, hervorgerufen durch Proteus und über Proteuserkrankungen. *Inaug.-Diss.* Breslau 1919.
154. Schottelius, E., Bakteriologische Untersuchungen über Masernkonjunktivitis. *Münch. med. Wochenschr.* 1904, Nr. 9, S. 378.
155. Schürmann, Bericht über die Tätigkeit des Untersuchungsamtes für ansteckende Krankheiten am Hygienischen Institut der Universität Halle im Jahre 1916. *Hyg. Rundschau* **27**, S. 177, 1917.
156. — für 1917. *Ebenda* **28**, S. 325, 1918.
157. Schultze, W. H., Zur Differentialdiagnose der menschenpathogenen Streptokokken. *Münch. med. Wochenschr.* 1907, Nr. 14, S. 1167.
158. Schwer, Bericht über die Tätigkeit der Bakteriologischen Abteilung im Festungslazarett Danzig vom 1. 8. 1914—31. 12. 1916. *Hyg. Rundschau* **27**, S. 721, 1917.

59. Seeberger, Die Wirkung von Extrakten aus infiziertem Fleisch auf den überlebenden Darm. Vet.-med. Inaug.-Diss. Zürich 1918. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Ref., 70, S. 22, 1920.
60. Simmonds, Über bakteriologische Blutuntersuchungen an der Leiche. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 175, S. 418, 1904.
61. Sierakowski, O powikłaniu czerwonki odmiancem. Complication de la dysentérie par bac. proteus. Przegl. Epidemjol. Warsaw. 1, S. 38, 1920. Tropical diseases Bull. 17, S. 22, 1921.
62. Sittler, Beiträge zur Bakteriologie des Säuglingsdarmes. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Orig., 47, S. 14, 145 u. 400, 1908.
63. Smith, On Bacillus Proteus urinae: a new variety of the Proteus group discovered in the urine of a patient suffering from cystitis. Journ. of pathol. a. bacteriol. 4, 1897. Nach Wallace und Dudgeon, Lancet 186, I, S. 597, 1915.
64. Spiecker, Die Fleischvergiftungen und ihre Wechselbeziehungen zwischen tierischen und menschlichen Erkrankungen. Hyg. Rundschau 29, S. 37, 73 u. 113, 1919.
65. Steensma, Über den Nachweis von Indol und die Bildung von Indol vortäuschenden Stoffen in Bakterienkulturen. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Orig., 41, S. 295, 1906.
66. Stolz, Die Gasphegmone des Menschen. Beitr. z. klin. Chirurg. 33, S. 72, 1902.
67. Stöwer, Ein Fall von Ringabszeß der Hornhaut. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 45, I, S. 372, 1907.
68. Strauch, Über bakteriologische Leichenuntersuchungen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 65, S. 183, 1910.
69. Süpfler, Nahrungsmittelvergiftungen auf bakterieller Grundlage. Jahresk. f. ärztl. Fortbild. 8, Heft 10, 1917.
70. Tanaka, Über Ätiologie und Pathogenese der Kedanikkrankheit. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Orig., 26, S. 432, 1899.
71. Tissier, Application de données bactériologiques à la Chirurgie de guerre. Bull. de l'inst. Pasteur 15, S. 273, 1918.
72. Traugott, Zur Technik und Bedeutung der bakteriologischen Untersuchung des Uterussekrete in der Praxis. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 4, S. 188.
73. Trillat, Sur des ambiances favorisantes ou antiseptiques formées par le voisinage des substances organiques en voie de putrefaction. Cpt. rend. Ac. des sciences 154, S. 138, 1912.
74. — Etude sur les causes du caillage du lait observé pendant les périodes orageuses. Ebenda 154, S. 613, 1912.
75. — Influence favorable exercée sur le développement de certaines cultures par l'association avec le Prot. vulg. Ebenda S. 116.
76. — und Fouassier, Influence de la nature des gaz dissous dans l'eau sur la vitalité des microbes. Cas du Bac. typhique. Ebenda S. 786.
77. — — Etude de propriété du distillat d'une culture du B. Proteus sur la vitalité des microbes. Ebenda S. 1443.
78. — et Mallein, Etude de l'action du filtrat ou du distillat d'une culture fraîche du B. Proteus sur l'évolution de la pneumococcie chez la souris. Ebenda 153, S. 1625, 1912.
79. Tsiklinsky, Contribution a l'Étiologie des diarrhées des nourrissons. Ann. de l'inst. Pasteur 31, S. 517, 1917.
80. Turner, Logau und Lewis, A further study of the bacteriology of suppuration in the accessory sinuses of the nose. Edinburgh med. Journ. 1910, S. 293. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Ref., 47, S. 740, 1911.
81. Uffenorde und Much, Eine kriegsepidemiologische Beobachtung. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 3, S. 57 u. Nr. 4, S. 96.
82. Ungermann, Untersuchungen über Appendizitis. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., 50, S. 513, 1909.
83. Urbahn siehe bei Hanke und Tertsch.
84. Urbantschitsch, Sinusthrombose mit bemerkenswertem bakteriologischen Befund. Sitzung der Österreichisch-otologischen Gesellschaft 28. 2. 1910. Monatsschr. f. Ohrenheilk. 44, I, S. 295, 1910.

185. Valle Miranda, Recherches biochimiques sur le Prot. vulg. Hauser. Comparaison d'une race pathogene et d'une race saprophyte. Cpt. rend. Ac. des sciences **166**, S. 184, 1918. Bull. de l'inst. Pasteur **16**, S. 316, 1918.
186. Veillon et Repagi, Des infections secondaires dans la tuberculose ulcéreuse du Poumon. Ann. de l'inst. Pasteur **26**, S. 300, 1912.
187. Vincent, Rôle pathogène du proteus dans les infections alimentaires, association microbienne protéotypique. Bull. de l'acad. de méd. de Paris **62**, S. 338, 1909.
188. Wada, Über Bacillus proteus bei chronischen Mittelohreiterungen und deren Komplikation. Mitt. a. d. med. Fak. d. kais. Univ. Tokyo **16**, 1916. (Nach Aoki und Iizuka **1**, l. c. 1.)
189. Wallace und Dudgeon, On Bacillus Proteus infection, more especially in relation to a case of Proteus septicaemia associated with femoral thrombosis, pulmonary embolism and recovery. Lancet **186**, I, S. 597, 1915.
190. Ward, Bacteriologic findings in ozena. Journ. of inf. dis. **19**, S. 153, 1916. Bull. de l'inst. Pasteur **15**, S. 10, 1917.
191. — Cocciobacillus (foetidus) ozoenae of Perez. Journ. of inf. dis. **21**, S. 338, 1917. Bull. de l'inst. Pasteur **15**, S. 729, 1917.
192. Weinberg et Séguin, Evolution des idées sur les infections gazeuses. Conceptions d'avant la guerre. Bull. de l'inst. Pasteur **16**, S. 1 u. 41, 1918.
193. — et Otolesco, Proteus des plaies de Guerre. Soc. de biol. 19. März 1921. Presse méd. Nr. 24, S. 238, 1921.
194. Wenner und Rettger, A systematic study of the Proteus group of bacteria. Journ. of bact. **4**, S. 331, 1919. (Nach Nr. 113.)
195. Mc. Weeney, Meat poisoning, its Nature. Causation and Prevention. Journ. of Meat and Milk Hyg. **1** (nach Wallace und Dudgeon).
196. Williams, A bacteriological study of the human bile. New-York med. Journ. Nr. 19, S. 934, 1911. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Ref., **51**, S. 114, 1912.
197. Wirtz, Züchtung des Tetanusbazillus und 7 anderer Keime aus dem Eiter einer Panophthalmie nach Peitschenschlagverletzung. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **46**, I, S. 606, 1908.
198. Wulff, Das Bacterium coli und sein Auftreten in den Harnweg. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Orig., **65**, S. 27, 1912.
199. — Über Vakzinebehandlung der Infektionen der Harnwege. Zeitschr. f. Urol. **7**, S. 705, 1913.
200. Zeiss, Die experimentelle Masernübertragung. (Eine geschichtliche und kritische Studie.) Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **20**, S. 425 1921.
201. — Die Züchtung des spezifischen Proteusstammes X19 bei Fleckfieber. Arch. f. Hyg. **87**, S. 246, 1918.
202. Zlatogoroff, Bacillus Pneumoniae Friedländer und Proteus vulgaris in einem Bubo, der Pestbubo simuliert. Journ. de Microbiologie Pétrograde **1**, Nr. 1/2, 1914. Bull. de l'inst. Pasteur **14**, S. 239, 1916.
203. Zlocisti, Epidemiologie und Diagnostik des Fleckfiebers. (Die Weil-Felixsche Reaktion.) Ergebn. d. Hyg., Bakteriol., Immunitäts-Forsch. u. exp. Therap. **4**, S. 100, 1920.
204. Zopf, Die Spaltpilze. Enzyklopädie der Naturwissenschaften. Breslau 1883.
205. Zybell, Das Empyem im Säuglingsalter. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **11**, S. 611, 1913.

XI. Übersicht über die bei uns beobachteten „Kriegs“-seuchen, im besonderen die Bekämpfungsmaßnahmen.

Von

O. Solbrig-Breslau.

Allgemeines.

Begreiflicherweise wurden schon bald nach Ausbruch des Krieges Befürchtungen ausgesprochen, daß wir im Heimatgebiet mit dem Ausbruch von Kriegsseuchen zu rechnen hätten, und wurden dementsprechend die Maßnahmen erörtert, die zur Abwehr und Bekämpfung der Seuchen zu treffen seien. Einer der ersten, der die Aufmerksamkeit hierauf lenkte, war Loewenthal (145), der dies Thema für den gebildeten Laien erörterte und dabei zum Ausdruck brachte, daß Mittel und Wege vorhanden seien, um die Zahl und Schwere der Erkrankungen gegenüber früheren Kriegen erheblich zu mindern. Speziell mit den Aufgaben, die den Gemeinden erwachsen, um etwaigen Kriegsseuchen erfolgreich zu begegnen, befaßt sich am Ende als Vertreter einer Großstadt (5, 6). Dieser betont besonders die Bedeutung der Gesundheitskommissionen und bespricht kurz deren Aufgaben. Außerdem wird die Bereithaltung von Isolierbaracken, die Sicherung eines genügenden Pflegepersonals, die Ausbildung von Desinfektoren, die Regelung des Desinfektionswesens und die Sicherstellung eines Trägerpersonals hervorgehoben. Über die Maßnahmen, die seitens der Zivilbehörden zur Bekämpfung der Kriegsseuchen (namentlich Typhus, Ruhr, Cholera, Fleckfieber, Rückfallfieber, Pocken und Körnerkrankheit) zu treffen sind, verbreitet sich Richter (193), der hierbei vor allem die besonders bedrohte Provinz Ostpreußen im Auge hat. Die für den Gouvernementsbereich der Festung Königsberg durchgeführte Meldepflicht auch für Verdachtsfälle von Typhus und Ruhr wird mit Recht als besonders wichtig bezeichnet. Den Wert der bakteriologischen Untersuchung soll man nicht überschätzen. Bei der Desinfektion ist besonderer Wert auf die fortlaufende Durchführung zu legen. Deneke (44) behandelt das Thema: Seuchenbekämpfung im Kriege, indem er auf die Gefahr der Einschleppung aller möglichen Infektionskrankheiten aus den Kriegsgebieten in die Heimat hinweist, andererseits vertrauensvoll die von Koch angegebenen Wege zur wirksamen Bekämpfung der Seuchen bezeichnet. Im Felde ist durch transportable bakteriologische Laboratorien

und transportable Desinfektionsapparate gesorgt. Den Schutzimpfungen ist eine erhöhte Bedeutung beizumessen. Menzer (162) glaubt, daß die Entstehung von Kriegsseuchen, besonders da, wo sie zu bestimmten Zeiten plötzlich in größerer Zahl oder auch an manchen Stellen ganz vereinzelt sich entwickeln, nicht allein durch die Annahme von Kontaktinfektionen (Bazillenträger) befriedigend erklärt werden können. Das massenhafte Auftreten von Kriegsseuchen beruht in erster Linie auf der Schädigung der Konstitution durch die mancherlei Einwirkungen des Kriegslebens. Dementsprechend muß die Behandlung der Kriegsseuchen vor allem in verständiger Pflege und Erhaltung der Kräfte der Kranken bestehen, während jede Polypragmasie zu vermeiden ist. Hueppe (99), der sich über Entstehung und Ausbreitung der Kriegsseuchen ausläßt, will statt der etwas zu stark in den Vordergrund gedrängten bakteriologischen Beurteilung die Epidemiologie in höherem Maße zu Rate gezogen wissen. Hinsichtlich der Schutzmaßnahmen wird geraten (schon im Jahre 1915!), auch die planmäßige Schutzimpfung gegen Typhus und Cholera bei den Truppen anzuwenden. Er empfiehlt Krematorien bei den Kriegsseuchenhospitälern anzulegen. Man hat nicht gehört, daß dieser — offenbar durchaus hygienische — Vorschlag durchgeführt wurde. Der Organisation des deutschen Militärsanitätswesens wird für ihre vorzügliche Durchführung Anerkennung gezollt.

Nähere Mitteilungen über die Vorbereitungen, die in der österreichischen Armee zur Bekämpfung der Kriegsseuchen getroffen wurden, macht Richter (194). Dahin gehören namentlich Epidemielaboratorien, die in großer Zahl und zweckmäßiger Zusammenstellung beschafft wurden.

Von den verschiedenen Kriegsschauplätzen war es wohl namentlich Russisch-Polen, das wegen seiner unglaublich unhygienischen Zustände und dadurch bedingten endemischen Verbreitung von Seuchen (Cholera, Pocken, Fleckfieber) unser Heer und damit auch die Heimat besonders gefährdete. Von den mancherlei Schilderungen über diese Zustände und zugleich über das, was deutsche Gründlichkeit getan hat, um auch in die unhygienischsten Zustände Hygiene hineinzutragen, nennen wir Döllner (50), der ein anschauliches Bild von den Zuständen in Russisch-Polen gibt und zeigt, wie es gelang, selbst unter den schwierigsten Verhältnissen die Cholera zu bekämpfen.

Kißkalt (116) schreibt über das jahreszeitliche Auftreten der Kriegsseuchen. Das Fleckfieber ist, wie schon aus früheren Kriegserfahrungen hervorgeht, als Kriegsseuche eine ausgesprochene Winterkrankheit und dazu eine Lagerkrankheit. Dies beruht offenbar darauf, daß die Ungeziefer, die als Vermittler in Frage kommen, im Winter aus den Kleidern schwerer zu entfernen sind als im Sommer, wo eine gründlichere Reinigung der Wäsche und des Körpers stattfindet. Dagegen ist die Cholera eine Krankheit des Sommers und Herbstes, ebenso Ruhr und Typhus, letzterer jedoch nicht so ausgeprägt wie die beiden anderen Krankheiten.

Brandenburg (29) bespricht die Maßnahmen, die seitens der Militärbehörde zu treffen sind, um die Seuchen im Kriege zu bekämpfen. Als vorbereitende Maßregel ist die gegenseitige Mitteilung zwischen Militär- und Zivilbehörden nötig. Im übrigen sind die Erfahrungen in Friedenszeiten zugrunde zu legen. Besonderer Wert ist auf folgende Punkte zu legen: Hygienische Untersuchung der mit Truppen zu belegenden Ortschaften, namentlich hinsichtlich der Wasserversorgung und Nahrungsmittelversorgung, bakteriologische Untersuchungen

der aus verseuchten Gegenden stammenden Mannschaften, Internierung von Gefangenen in Beobachtungsstationen und Seuchenlazaretten, dauernde Kontrolle des Gesundheitszustandes der Truppen, der Massenquartiere, des Trinkwassers, der Beseitigung der Abfallstoffe, der Beköstigung und dgl. mehr. Mit der Seuchenbekämpfung im einzelnen, und zwar wie sie während der dem Weltkriege eigentümlichen Art, dem Stellungskriege, einzurichten ist, beschäftigt sich Möllers (163), indem er die Verhältnisse in den Schützengräben, Batteriestellungen, Barackenlagern der Gefechtstruppen usw. berücksichtigt. Schutzimpfungen, Desinfektionsanstalten, Wasserversorgung, Beseitigung der Abfallstoffe usw. finden Berücksichtigung.

Speziell mit der Frage der Bekämpfung der Kriegsseuchen durch die Schutzimpfung befaßt sich Sinnhuber (232). Cholera und Typhus sind es hauptsächlich, bei denen die Schutzimpfungen in Frage kommen. Daß sich die Choleraschutzimpfungen bestens bewähren, schließt Sinnhuber aus Beobachtungen in einem großen Gefangenenlager: unter einer kleineren Zahl Nichtgeimpfter waren 79 Todesfälle zu verzeichnen, während unter der größeren Gruppe Geimpfter nur 15 Cholerafälle, darunter kein Todesfall, vorkamen. Ein endgültiges Urteil über den Wert der Typhusschutzimpfung will Sinnhuber 1915 noch nicht fällen.

Daß Insekten bei der Verbreitung von Seuchen im Kriege eine erhöhte Bedeutung gewinnen, leuchtet ein, wenn man sich vor Augen hält, wie Fliegen, Läuse, Flöhe usw. in den Mannschaftsquartieren im Kriege besonders verbreitet und schwer zu vernichten sind. Auf diese Verbreitungsweise macht Verluys (261) aufmerksam, indem er näheres über die Übertragung gewisser Krankheiten durch Insekten mitteilt und ihre Bekämpfungsmaßnahmen erörtert.

Die Erfahrungen, die man im Frieden bei der Bekämpfung der Seuchen gemacht hatte, und die früher erprobten Schutzmaßnahmen wurden im Kriege verwendet. Mit Genugtuung ist festzustellen, daß der Erfolg nicht ausblieb. Die Gelegenheit zur Einschleppung von Seuchen in das Heimatgebiet war eine außerordentlich große, da die Truppen in allen möglichen Weltteilen kämpfen mußten und ein stets Hin- und Herfluten zwischen Kriegsschauplatz und Heimat stattfand. Auch mußte das gedrängte Beieinandersein großer Heeresmassen unter oft ungünstigen Verhältnissen die Gefahr der Verbreitung der Seuchen im Heere erheblich vermehren. Und trotz alledem blieben die Kriegsseuchen in Heer und Heimat in verhältnismäßig recht niedrigen Ziffern. So konnte Lentz (135) im Jahre 1916 feststellen, daß in Preußen der Stand der übertragbaren Krankheiten bis dahin ein entgegen allen Befürchtungen günstiger genannt zu werden verdiente. Ebenso bemerkt Möllers (164) in demselben Jahre, daß das deutsche Heer von Kriegsseuchen so gut wie verschont geblieben ist. In den folgenden Jahren des Krieges blieben diese günstigen Verhältnisse weiter bestehen. Zwar wurden hie und da Seuchen, die bei uns sonst recht selten sind, eingeschleppt, und es kam gelegentlich zu kleineren Epidemien. Im ganzen aber sind wir von größeren Epidemien verschont geblieben. Die nachfolgende Übersicht gibt in kurzem Aufschluß über die Verbreitung derjenigen Infektionskrankheiten in Preußen während der Jahre 1913 bis 1918, auf die die nachstehenden Ausführungen sich beziehen, nämlich Cholera, Fleckfieber, Rückfallfieber, Pocken, Ruhr.

**Übersicht über die in Preußen sanitätspolizeilich gemeldeten Erkrankungs-
(darunter Todes-)Fälle von:**

Krankheit	1913	1914	1915	1916	1917	1918
Cholera	—	19 (10)	82 (32)	5 (3)	8 (1)	24 (15)
Fleckfieber . .	7 (1)	4 (2)	41 (8)	110 (14)	271 (46)	299 (46)
Rückfallfieber .	1	2	252	152 (16)	158 (1)	10 (4)
Pocken	58 (5)	65 (8)	170 (18)	374 (44)	2315 (340)	206 (32)
Ruhr	599 (75)	5773 (228)	6908 (606)	28847 (1023)	57503 (8607)	25349 (2826)

Cholera.

Die Cholera hat die Länder in unregelmäßig wiederkehrenden Wanderzügen überfallen und dabei auch wiederholt in Deutschland Platz gegriffen. Von den sieben großen Seuchenzügen, die nach Hirsch, Koch und Gaffky unterschieden werden, hat der jüngste, die siebente Pandemie, im Jahre 1902 begonnen und dauerte in ihren Ausläufern, wie Friedberger (66) annimmt, noch während der Kriegsjahre fort. Auch Deutschland wurde während dieses letzten Wanderzuges gelegentlich befallen, so in den Jahren 1905 und 1910, ohne daß es jedoch zu größerer Ausbreitung kam.

Als eine Kriegsseuche kann und muß die Cholera insofern angesehen werden, als die Krankheit, die ja so eigentlich eine Verkehrskrankheit ist, im Kriege durch die Massenansammlungen von Menschen die beste Gelegenheit zur Verbreitung und durch das Hin- und Herfluten der Truppen auch zur Verschleppung findet. So sehen wir denn auch, daß die Seuche in Kriegszeiten regelmäßig eine stärkere Ausdehnung gewann. In Preußen starben im Jahre 1866 allein 114 683 Personen an der Cholera; die Zahl der in Deutschland in diesem einen Jahre der Seuche zum Opfer Gefallenen wird von Kirchner auf weit über 200 000 angegeben. In den Jahren 1871—1874 war dann von neuem Deutschland erheblich von der Cholera ergriffen (Zahl der Todesfälle an Cholera während dieses Zeitraumes 33 651). Der Balkankrieg forderte im Jahre 1912, namentlich bei den Türken, aber auch den Bulgaren große Opfer; auch in der griechischen und rumänischen Armee herrschte die Seuche.

Daß auch der Weltkrieg eine Verbreitung der Cholera mit sich bringen würde, war von vornherein anzunehmen. Daß aber die Seuche eine verhältnismäßig so geringe Ausdehnung in Deutschland genommen hat und die Zahl der Opfer eine recht niedrige geblieben ist, war kaum zu erwarten und zu erhoffen. In der oben angegebenen Zahlenzusammenstellung finden sich die Zahlen über Erkrankung und Sterblichkeit unter der Zivilbevölkerung in Preußen. Über die Ausbreitung der Seuche im deutschen Heere stehen mir zahlenmäßige Unterlagen nicht zur Verfügung. Aus allen bekannt gewordenen Mitteilungen geht aber deutlich hervor, daß auch im Heere die Cholera durchaus nicht nennenswert verbreitet gewesen ist. Sie kam ausschließlich an der Ostfront vor; nur wenige vereinzelte Fälle wurden durch Verschleppung nach der Westfront übertragen. Eine erheblich stärkere Ausdehnung nahm die Seuche in Österreich; denn nach einer Angabe von Friedberger kamen in Österreich allein im ersten Kriegsjahr 22 000 Choleraerkrankungen mit 7672 Todesfällen vor (50% aller Todesfälle in Galizien) und im Juli bis September 1915 allein

26000 Erkrankungen mit 57% Todesfällen. Demgegenüber waren in Deutschland bei der Zivilbevölkerung von 1914 bis Januar 1916 nur 78 Erkrankungsfälle zu verzeichnen.

Die Literatur über die Cholera hat in den Kriegsjahren eine wesentliche Bereicherung erfahren, wenn auch viel Neues über die Epidemiologie und die Bekämpfungsmaßnahmen nicht gesagt wird und auch kaum gesagt werden kann, da wir hierüber ja hinreichend unterrichtet sind. Nur das Kapitel der Schutzimpfung gegen Cholera ist in ein neues Stadium getreten: Die Erfolge der Schutzimpfungen sind von vielen Autoren festgestellt, wie zahlreiche Untersuchungen und Beobachtungen dargetan haben. Der Anwendung dieser neueren prophylaktischen Maßnahme im Verein mit den bewährten und erprobten übrigen Schutzmaßnahmen werden wir es wohl zum großen Teile mit zu verdanken haben, daß die Cholera dem deutschen Volkskörper so geringen Schaden zugefügt hat. Allerdings will Friedberger (66) weniger den behördlichen Bekämpfungsmaßnahmen als dem Umstand den größeren Anteil an dem Unterbleiben allgemeiner Ausdehnung der Cholera zuschreiben, daß wir uns während der Kriegsjahre bereits am Ende der jüngsten Pandemie befanden, d. h. zu einem Zeitpunkt, als die Krankheit schon ihre Hauptkraft verloren hatte, wie es so die Regel bei den Wanderzügen der Cholera ist. Er führt zur Stütze seiner Ansicht die Tatsache an, daß die Cholera auch da, wo nichts von behördlichen Maßnahmen geschah, epidemiologisch meist einen milden Verlauf hatte und bald ganz erlosch.

Aus früheren Jahren der Cholerafaher ist bekannt, wie bei uns die von Kirchner ins Leben gerufenen Stromüberwachungsstellen (namentlich an der Weichsel) verhindert haben, daß die Seuche bei uns festen Fuß faßte. Interessant ist in dieser Hinsicht ein Bericht von Martini (153), der während der Kriegsjahre in Wloclawek an der Weichsel unweit der deutschen Grenze die Leitung der Überwachung gegen die Cholera hatte, die uns von Polen, wo sie herrschte, fortgesetzt bedrohte. Unsere erprobten Maßnahmen der Seuchenbekämpfung bewährten sich auch hier glänzend: bis auf eine einmalige Einschleppung der Seuche blieb Deutschland von dieser Seite verschont.

Als beharrlicher Vertreter der Pettenkoferschen Lehre erhebt als einer der wenigen, die noch darauf schwören, wiederum Wolter (277) seine Stimme, indem er auf Grund der Kriegssanitätsberichte vom Kriege 1870/71 und vom Balkankriege 1912/13 auch hier nicht die Kontaktinfektion, sondern die örtlich-zeitliche Bedingtheit der Seuchenentstehung als das entscheidende Moment für das epidemische Auftreten von Cholera (wie auch von Typhus und Ruhr) ansieht. Dreyfus (52) kommt dieser Theorie insoweit entgegen, als er die Annahme einer zeitlichen und individuellen Disposition für sicher, die einer örtlichen wenigstens für möglich hält. Dagegen betont Stein (240) den Kochschen Standpunkt, wonach der bazillenausscheidende Mensch als die alleinige Quelle jeder bakteriell-enterogenen Infektion, also auch der Cholera, anzusehen ist. Für die Ausbreitung im Kriege und in Massenansammlungen spielt der Kontakt, direkt oder indirekt die bei weitem wichtigste Rolle, weil hier die zwei wichtigsten Faktoren, die zeitliche und individuelle Disposition unterstützend zusammentreffen. Den Bazillenträgern ist eine große Bedeutung beizumessen. Sie frühzeitig zu erkennen und unschädlich zu machen, gehört zu den wichtigen Aufgaben der Cholerabekämpfung.

Es liegen verschiedene Berichte über das Auftreten der Cholera in der Heimat vor, aus denen übereinstimmend hervorgeht, daß es zu größerer Ausbreitung niemals kam und daß den erprobten Maßnahmen, nämlich einem gut geregelten ärztlichen Überwachungsdienst, persönlicher Prophylaxe und strengen Desinfektionsmaßnahmen, vielfach auch im Verein mit Schutzimpfungen, der Erfolg zugeschrieben wird. Die Sterblichkeit wird meist auf etwa 25%, seltener auf 40 und darüber angegeben.

Arzt (12) beobachtete in einem Krakauer Militärspital 25 Cholerafälle (mit 24% Sterblichkeit). Die Seuche blieb auf das Militär beschränkt dank umfassender Isolierungsmaßnahmen für alle Choleraverdächtigen und der Anwendung der Schutzimpfung. Aus einem weiteren Bericht von Arzt und Buirid (26) geht dann hervor, daß im ganzen die Zahl der Choleraerkrankten auf 65 stieg und die Mortalität mit 26% auffallend niedrig blieb. Interessant ist dann noch die Mitteilung, daß gelegentlich dieser Epidemie festgestellt wurde, daß die Weichsel Cholera vibriolen enthielt. Eine Mitteilung von Rauch (191) bezieht sich ebenfalls auf Österreich. Es werden die Schwierigkeiten geschildert, unter denen er in einem kleinen Dorf 1000 Choleraerkrankte unterzubringen und zu behandeln hatte. Unter den primitivsten Verhältnissen gelang es, die Aufgabe so gut zu erfüllen, daß die Sterblichkeit erheblich sank und bei einem Tagesbestand von 800—1000 Kranken nicht höher als 7 am Tage war. Eine Epidemie in Brčka (Herzegowina) größeren Umfangs unter Militär- und Zivilpersonen beschreiben Frankl und Wengraf (64). Die Seuche war durch das Militär eingeschleppt. Von den erkrankten Militärpersonen starben 14, von den Zivilpersonen aber 30%. Strenge Absperrungs- und Desinfektionsmaßnahmen beim Militär führten schnell zu einer Unterdrückung der Seuche, während diese bei der Zivilbevölkerung länger anhielt.

Hoppe - Seyler (95) beobachtete einige durch Urlauber aus der Ostfront eingeschleppte Fälle. Isolierung der Kranken, Verdächtigen und Ansteckungsfähigen verhütete eine Verbreitung der Seuche. Über seine Erfahrungen bei der Bekämpfung der Cholera in Mähren, und zwar unter Militär- und Zivilpersonen, berichtet Sternberg (245). Von 108 bakteriologisch festgestellten Choleraerkrankten starben 43%. Es erwies sich als unmöglich, bei den Truppen alle Transporte auf Cholera vibriolen gewissenhaft zu untersuchen. Das war aber auch nicht erforderlich, wenn nur dafür gesorgt wurde, die aus infizierten Gegenden stammenden Personen möglichst frühzeitig in Krankenhäusern unterzubringen und soweit als möglich bakteriologische Untersuchungen vorzunehmen. Jedenfalls gelang es auf diese Weise, eine Ausbreitung der Seuche im Hinterlande zu verhüten. Über die Cholera bekämpfung in Rumänien berichtet Neumann (171) ausführlich. Die Cholera war in Rumänien vom Sommer bis Winter 1913 ziemlich stark verbreitet, sie war von Bulgarien gekommen und hatte binnen kurzem von der rumänischen Armee 2600 Personen ergriffen, von denen 44% starben; in der Zivilbevölkerung erkrankten 5835 (mit einer Sterblichkeit von 39%). Die Verbreitung der Krankheit wurde durch die Donau und andere Flußläufe begünstigt. Die Maßnahmen bestanden in der Einrichtung von Militärquarantänelagern an der Donau, wobei ein umfassender Sanitätsdienst der Zivilbehörden im Einvernehmen mit der Militärbehörde stattfand. Trotz mancher ungünstiger Umstände (Verständnislosigkeit der Bevölkerung, Mangel an Ärzten und Sanitätspersonal, schlechte Wasser-

versorgung und dgl.) gelang es die Schwierigkeiten zu überwinden. Von der Schutzimpfung wurde vielfach Gebrauch gemacht.

Von dem Ausbruch der Cholera in Kriegsgefangenenlagern hören wir durch Detre (46) aus Österreich und durch Knopf (119), der seine Beobachtungen in einem deutschen Lager, das gefangene Russen beherbergte, machte. In beiden Fällen gelang die Eindämmung der Seuche binnen kurzem, ehe sie einen größeren Umfang angenommen hatte, durch sorgfältige Überwachung, persönliche Prophylaxe, Absonderung und Desinfektion. Die Zahl der Erkrankten wird nur bei Knopf angegeben; hier waren es 35, von denen 9 = 25% starben. Bei Detre wurden unter 4000 Gefangenen alle mit diarrhöischen Stühlen (118 Mann) bakteriologisch untersucht und darauf alle Kranken und Verdächtigen abge sondert. Binnen 3 Tagen war die Epidemie eingedämmt.

Eine kleine Epidemie in einem ländlichen Heimatsort beschreibt Bofinger (23). Außer 15 sicheren Cholerafällen kamen noch einige Verdachtsfälle vor. Es starben 6 Personen (= 40%). Durch strengste Absperrungs- und andere Maßnahmen kam die Seuche nach kaum 14 Tagen zum Erlöschen. Eine etwas größere Epidemie in der Heimat beschreibt Kersten (112). Es handelte sich um 50 Fälle mit 12 Todesfällen. Der Verlauf war danach als ein im allgemeinen leichter anzusehen. Als Infektionsquelle wurde eine verseuchte Quelle ermittelt. Der Überträger der Krankheit war grüner Salat gewesen. Es wurde besonders festgestellt, daß die fünf Monate und mehr zurückliegenden Schutzimpfungen nur geringen immunisierenden Wert hatten, während die Nachimpfungen bei Beginn der Epidemie sich bewährten. Von einer durch verseuchtes Brunnenwasser veranlaßten kleinen Epidemie weiß Zoltán v. Ajkay (282) zu berichten. Der Schauplatz war Wolhynien. Die Erkrankungen verliefen leicht. Den Schutzimpfungen im Verein mit den üblichen hygienischen Maßnahmen wurde es zugeschrieben, daß eine Weiterverbreitung der Seuche unterblieb.

Ein gewisses Aufsehen erregte im Jahre 1918 das plötzliche Auftreten der Cholera in Berlin. Innerhalb ganz kurzer Zeit waren etwa 12 Choleraerkrankungen vorgekommen, denen in der Folge noch einige wenige folgten, so daß die Zahl im ganzen auf 18 kam. Über diese kleine Epidemie liegen Berichte von Seligmann (223) und Magnus-Levy (149) vor. Letzterer macht im besonderen nähere Mitteilungen über 6 von diesen Fällen, die im Krankenhaus aufgenommen wurden und von denen 3 ganz schnell im Stadium algidum zum Exitus kamen. Bei dem einen von diesen 6 Fällen, einem Kinde, das gleichfalls starb, war bemerkenswert, daß Erbrechen und Durchfall bis kurz vor dem Tode ganz gefehlt hatten. Hinsichtlich der Ätiologie dieser Berliner Fälle wurde sogleich festgestellt, daß fast sämtliche Fälle sich um eine Roßschlächtereigruppierungen. Die Erkrankten hatten aus letzterer Fleisch bezogen, das sie teils roh, teils gebraten aßen. Außerdem kamen dann noch einige Kontaktfälle vor. Wie die Cholera Bazillen in die Schlächtereiregelangten, konnte nicht mit Sicherheit festgestellt werden. Die Annahme lag nahe, daß irgend ein Kranker oder Keimträger die Keime aus den östlichen Gebieten mit hereingebracht hatte. Durch schnelles Zugreifen wurde die Seuche binnen kurzem unterdrückt. Auffallend war die hohe Sterblichkeit, denn von den 18 Erkrankten starben 14 (= 77%).

Besonders gefährlich für die Umgebung sind leicht verlaufende Einzelfälle, wenn nicht rechtzeitig an den Verdacht, daß es sich um Cholera handeln könne,

gedacht wird und sogleich alle erforderlichen Maßnahmen getroffen werden. Hierauf macht mit Recht Dreyfus (52) aufmerksam. Von einem solchen Einzelfall mit leichten Krankheitszeichen macht Weber (270) Mitteilung. Es handelte sich um einen aus Rußland in die Heimat zugereisten Soldaten, der die lange Reise ohne besondere Beschwerden zurückgelegt hatte und bei dem erst durch die bakteriologische Untersuchung die Diagnose sicher gestellt werden konnte. Als bald durchgeführte Schutzmaßnahmen führten dazu, daß der Fall vereinzelt blieb. Die Forderung Webers, alle aus verseuchten Gebieten Zugereisten einer bakteriologischen Stuhluntersuchung nebst Beobachtung in schonender Form zu unterwerfen, erscheint begründet.

Umgekehrt wie bei dem eben angeführten Fall war es bei einem von Quadflieg (189) beschriebenen Fall. Hier handelt es sich um einen Soldaten eines Gefangenen-Bewachungskommandos, bei dem die plötzlich einsetzenden Krankheitserscheinungen, wie wässriger Durchfall, Erbrechen, Heiserwerden der Stimme, Wadenkrämpfe den Verdacht auf Cholera gerechtfertigt erscheinen ließen, bei dem auch eine positive Agglutination den Verdacht zu bestätigen schien, während die bakteriologische Untersuchung negativ ausfiel. Es handelte sich um Kolibazillen und eine Koliagglutination, wie sie auch sonst schon beobachtet ist. Der Fall lehrt, daß zur Stellung der Diagnose die bakteriologische Untersuchung in ihrer Gesamtheit heranzuziehen ist.

Etwas Analoges erlebte Berichterstatter in Ostpreußen während der ersten Kriegsjahre. Ein russischer Kriegsgefangener eines kleineren Kommandos war wegen erheblicher Verdauungsstörungen mittels Fuhrwerks zum nächsten Arzt geschickt; unterwegs ereilte ihn der Tod, nachdem er heftig erbrochen und reichliche dünne Stuhlentleerungen gehabt hatte. Es wurde von dem Arzt Cholera verdacht angenommen. Die Obduktion ergab aber makroskopisch keinen Anhaltspunkt für Cholera, ebenso fiel die bakteriologische Untersuchung des Inhalts des Dünndarms negativ aus.

Neben den bewährten Schutzmaßnahmen, wie persönliche Reinlichkeit, namentlich regelmäßig durchgeführte Händedesinfektion (Huntemüller [100]), Vermeidung des Genusses von rohem Obst und verdächtigen Getränken, staatlicher Beaufsichtigung des Nahrungsmittelverkehrs und dgl. in der Zeit der Cholera gefahr, worauf u. a. nachhaltig Rosenthal (200) aufmerksam macht, haben nun die Schutzimpfungen während des Krieges eine besondere Bedeutung gewonnen. Es liegen über den Wert dieser Methode zahlreiche Mitteilungen vor. Im vorhergehenden war zum Teil hiervon schon die Rede. Wir führen außerdem noch folgende an. Savas (208) nahm 500 000 Schutzimpfungen vor mit dem Ergebnis, daß von den zweimal Geimpften 99% von der Seuche verschont blieben, während von den gar nicht Geimpften 14 mal soviel erkrankten als von den Geimpften. Kaup (110, 111) berichtet von 114 000 Schutzimpfungen in der griechischen Armee während des Balkankrieges 1913; von den Geimpften erkrankten nur 1,9%. Auch in der österreichisch-ungarischen Armee erwies sich während des Weltkrieges die Vornahme der Impfungen erfolgreich; es war deutlich die größere Mortalität bei ungeimpften Kranken nachzuweisen. Ebenfalls günstige Berichte liegen vor von Buirid und Arzt (26) aus Erfahrungen in Österreich, von Tsakalotos (256, 257) aus Erfahrungen im griechisch-bulgarischen Kriege und gelegentlich einer Epidemie in Corfu, von Weißkopf und Herschmann (272), Dreyfus (52), der es hauptsächlich den Schutzimpfungen

zuschreibt, daß das deutsche Heer so gut wie ganz von der Seuche verschont blieb, Frankl und Wengraf (64), die beobachteten, daß von den Geimpften erheblich weniger erkrankten als von den Nichtgeimpften, Erdheim und Schopper (55), die unter strengster Durchführung der gewöhnlichen hygienischen Maßnahmen als wichtigste Maßnahme die Cholerashutzimpfung ansehen, die so bald als möglich vorzunehmen ist und von der, selbst wenn sie mitten in einer Epidemie ausgeführt wird, in 8, höchstens 14 Tagen nach der letzten Impfung ein Erlöschen der Epidemie und das Verschwinden der Keimträger zu erwarten ist. Huntmüller (100), der seine Beobachtungen an der Sinaifront machte, berichtet über gute Wirkung bei gut genährten und damit widerstandsfähigen Leuten, während schlecht genährte und geschwächte Individuen trotz Impfung erkrankten und starben. Daß die Ausführung der Impfung ein ganz harmloser Eingriff ist, der die Anwendung auch unter den schwierigsten Verhältnissen gestattet (Kaup), ist ein nicht zu unterschätzender Vorteil, der im Kriege von besonderer Bedeutung war. Bei den Truppen konnten nach Savas (208) die Impfungen durchgeführt werden, ohne daß die Kampffähigkeit vermindert wurde. Nach Buirid und Arzt (27) scheinen die Impfungen in der sogenannten negativen Phase oder selbst bei bereits im Beginne der Erkrankung stehenden Individuen, die keine schwereren klinischen Erscheinungen von Cholera zeigen, keinerlei besonders nachteilige Folgen zu haben.

Der Impfschutz wird auf etwa 3—4 Monate Dauer zu bemessen sein; wenigstens hat Kaup, der anfänglich die Dauer auf 6 Monate veranschlagte, später diese Einschränkung gemacht.

Während für die erstmalige Immunisierung in der Regel mehrzeitige Impfungen für nötig erachtet werden, glaubt Papamarku (178), daß eine einmal im Jahre (Frühsommer) vorzunehmende bzw. zu wiederholende Schutzimpfung mit genügenden Dosen Impfstoff (drei Ösen verteilt auf ein bis zwei Injektionen) ausreicht. Nach Tsakalotos entwickelt sich gleichfalls die Immunität schon nach der ersten Impfung. Eine weitere Vereinfachung glaubt Schmitz (213) auf Grund seiner Feststellungen an fünf Versuchspersonen in Vorschlag bringen zu können, nämlich die gleichzeitige Immunisierung mit Typhus- und Choleraimpfstoff durch Verwendung eines Mischimpfstoffes. Die Impfungen, und zwar drei, sollen in Zwischenräumen von einer Woche vorgenommen werden, womit eine Zeitersparnis erzielt wird.

Von Störungen im Gefolge der Cholerashutzimpfungen haben wir nur zwei Beobachtungen finden können. Simecek (228) beschreibt einen Fall von pemphigoidem Exanthem an Kopf und Rumpf bei einem 47jährigen Mann nach der zweiten Cholerashutzimpfung. Er glaubt, daß es sich um eine Erscheinung von Überempfindlichkeit des Organismus handle. Von Nehr Korn (170) wird ein Fall tiefgehender Eiterung im Anschluß an eine solche Impfung angeführt, wobei fortschreitend Weichteile, Rippenknorpel, Brustbein, Lungenteile käsig einschmolzen.

Nach allen diesen Beobachtungen und Mitteilungen darf man doch wohl den Wert der Cholerashutzimpfungen bejahen, wiewohl Friedberger (66) noch nicht davon überzeugt ist, daß die Impfung die Mortalität herabsetzt und damit die Schwere der Fälle beeinflußt. Der genannte Autor stellt fest, daß die von anderer Seite angegebene Sterblichkeit an Cholera bei den geimpften Truppen von 24% im Jahre 1915 fast genau der Sterblichkeit der entsprechenden

Altersklasse bei der Hamburger Epidemie entspricht, wobei von Schutzimpfungen keine Rede war, und meint, daß die günstigeren Zahlen beim Militär im Vergleich zu den höheren Ziffern bei der Zivilbevölkerung noch mehr an Beweiskraft verlieren, wenn man bedenkt, daß beim Militär so gut wie alle Fälle zur bakteriologischen Beobachtung gelangen und in die Statistik einbezogen werden. Demgegenüber betonen u. a. Baerthlein und Grünbaum (14), daß sich bei den wiederholten Choleraeinschleppungen in das Gefangenenlager Hammerstein der Wert der Schutzimpfung deutlich herausgestellt habe. Sie halten deshalb bei Cholera-gefahr das Durchimpfen der gesamten Bevölkerung für die wichtigste Maßnahme. Mag man nun der Bedeutung der Schutzimpfung auch etwas skeptisch gegenüberstehen, so wird in Anbetracht dessen, daß tatsächlich eine Schädigung für den Organismus dadurch nicht hervorgerufen wird, die Anwendung dieser Methode neben den bewährten übrigen Schutzmaßnahmen nicht unterlassen werden dürfen.

Zu dem Kapitel der Technik der bakteriologischen Choleradiagnose liegen eine ganze Reihe von Arbeiten vor, auf die hier nur in aller Kürze eingegangen werden kann. Um sich die Arbeit zu erleichtern, wenn es sich darum handelt, größere Menschenmengen wie Truppenkörper auf Bazillenträger zu untersuchen, empfiehlt Müller (168), die Stühle von etwa 12 Personen zusammenzufassen und gruppenweise zu untersuchen; erst bei positivem Ergebnis sind dann Einzeluntersuchungen anzuschließen. Ein zweckmäßiges Verfahren, das die tägliche Untersuchung von Tausenden von Stuhlproben auf Cholera-vibrionen gestattet, beschreibt Otto (174). Hoppe - Seyler (95) macht darauf aufmerksam, daß der Nachweis der Vibrionen oft erst nach 24stündiger Anreicherung in Peptonwasser gelingt, da die Ausscheidung der Cholera-bazillen oft in unregelmäßigen Schüben erfolgt.

Verschiedene Autoren beschäftigen sich mit den zur bakteriologischen Choleradiagnose geeigneten Nährböden. Aronson (11) empfiehlt einen modifizierten Endoschen Nährboden, auf dem die Cholera-kolonien nach 17 Stunden mit leuchtend roter Farbe wachsen. Zur Erleichterung der praktischen Ausführung hat Aronson die nötigen Reagenzien in Tablettenform vereinigt. Dieser Nährboden von Aronson ist von Schürmann und Fellmer (218) bei ihren Prüfungen als besonders brauchbar und als überlegen dem von Dieudonné angegebenen Blutalkaliagar gefunden. Seiffert und Bamberger (221) stellten fest, daß ein Chlorophyllzusatz zu einem Nährboden nach Aronson das Wachstum der Darmbakterien fast gänzlich hemmt, die Cholera-vibrionen aber üppig wachsen läßt. Bötticher (25) findet zwar, daß der Aronsonsche Nährboden Vorzüge besitzt, hält aber doch den Dieudonnéschen Agar bei der Choleradiagnose nicht für entbehrlich. Stern (243) stellte vergleichende Untersuchungen mit verschiedenen festen Cholera-nährböden an und kommt zu dem Ergebnis, daß der Aronsonsche Nährboden andere Nährböden übertrifft, weil seine Hemmungsfähigkeit und Anreicherungsfähigkeit größer ist und weil die Cholera-kolonien leicht zu erkennen sind. Als Ergänzung der Aronsonschen Methode ist das Fuchsinpeptonwasser bei Identifizierung der auf Platten gewachsenen Kolonien mit Nutzen zu verwenden.

Baerthlein und Gildemeister (13) erzielten sehr gute Ergebnisse mit dem von Kabeshima angegebenen Hämoglobineextrakt — Sodaagar, Köhlich und Otto (124) probierten einen neuen, aus Quark und Kalilauge hergestellten

Nährboden aus und fordern zu weiteren Untersuchungen auf. Fürst (72) machte mit dem Lentschen Blutalkalitrockenpulver zur Bereitung von Cholernährböden in Feldlaboratorien gute Erfahrungen. Einen neuen Nährboden, bestehend aus Agar mit Reisstärke, empfiehlt schließlich Lange (133).

Über die Lebensbedingungen der Choleravibrionen haben Gildemeister und Baerthlein (78) eine größere Zahl von Untersuchungen angestellt, aus denen sie zu wichtigen Schlüssen für die Cholerabekämpfung gelangen. Es ergab sich, daß die Choleravibrionen in einem großen Teil der Choleraejekte innerhalb kurzer Zeit absterben, jedoch in einer nicht unerheblichen Zahl von Stühlen mehrere Wochen, zuweilen über 30 Tage, lebensfähig bleiben. Ebenso bewahren die Choleravibrionen in den Darmentleerungen gesunder Keimträger bisweilen über mehrere Wochen ihre Lebensfähigkeit. Es ist anzunehmen, daß auch unter natürlichen Bedingungen eine längere Haltbarkeit der Vibrionen in Choleraejekten vorkommt, insbesondere, wenn diese einzeln oder zu mehreren direkt auf den Erdboden abgesetzt werden. Daraus ergibt sich, daß nach Möglichkeit die Darmentleerungen schnellstens unschädlich gemacht werden müssen.

Mit Rücksicht auf die Bazillenträger, bei denen die Ausscheidung von Bazillen meist bis zu 2 Wochen, äußerst selten länger dauert, hält von Darányi (43) die übliche und nach der Anweisung des Bundesrats vorgeschriebene Beobachtungszeit von 5 Tagen nicht für genügend. Er fordert vielmehr die Festsetzung einer 14tägigen Beobachtungszeit.

Als ein Mittel, Vibrionenträger schnell bazillenfrei zu machen, hat Zoltán v. Ajkay (282) das Kalomel erprobt.

Fleckfieber.

Das Fleckfieber gehört zu denjenigen Infektionskrankheiten, die ganz besonders enge Beziehungen zum Kriege und zu sozialen Notständen überhaupt haben. So ist nach Hirsch die Geschichte des Fleckfiebers die „Geschichte des menschlichen Elends“. Auch deuten die Beinamen, wie „Kriegstypus“, „Hungertypus“ u. a. auf diesen Zusammenhang. Aus früheren Kriegszeiten sei darauf hingewiesen, welche ungeheure Verheerungen die Seuche in den napoleonischen Kriegen und im Krimkriege anrichtete. Aber schon während des letzteren konnte festgestellt werden, wie durch hygienische Maßnahmen (Reinlichkeit, Unterkunftsräume, Krankenversorgung) der Seuche Einhalt zu bieten war: die englischen Truppen, bei denen umfassendste Fürsorgemaßnahmen getroffen wurden, hatten nur 16 Todesfälle an Fleckfieber, gegenüber 10 000 Todesfällen im französischen Heer, obwohl beide auf demselben Boden kämpften.

Im übrigen war die Seuche bei uns in Deutschland, abgesehen von einigen Epidemien, die namentlich in den östlichen Provinzen, die letzte in Oberschlesien, Ende der 70er Jahre vorigen Jahrhunderts vorkamen, ganz selten. Nur gelegentlich wurden Einschleppungen einzelner Fälle, meist aus Rußland oder Galizien, beobachtet. Der Ausbruch des Weltkrieges mußte befürchten lassen, daß das Fleckfieber eine starke Verbreitung finden würde. Tatsächlich sind auch einzelne Länder, wie Serbien und Rußland, in ganz ungeheurem Maße von der Seuche heimgesucht worden. Wenn trotz der großen Gefahr der Einschleppung der Krankheit in Heer und Zivilbevölkerung Deutschland verhältnismäßig verschont blieb — in den ersten 1¹/₂ Jahren des Krieges erkrankten

in Preußen nur 45 Zivilpersonen, und zwar meist in der Nachbarschaft von Gefangenenlagern, an Fleckfieber, von denen 10 starben —, so ist dies der planmäßigen Seuchenbekämpfung und dem hohen Zustand unserer hygienischen Kultur zu verdanken. Diese beiden wichtigen Faktoren fehlten eben in denjenigen Ländern, in denen die Seuche so bedeutend um sich gegriffen hatte während dieser Jahre. Die planmäßige Bekämpfung und Verhütung des Fleckfiebers ist durch die ätiologische Forschung, die bereits vor Kriegsausbruch schon zu einem gesicherten Abschluß gekommen war, durch die Erfahrungen des Krieges aber eine Bestätigung erfahren hat, in sichere Bahnen gelenkt worden.

Den deutschen Ärzten war bis zum Beginn des Krieges das Fleckfieber zumeist eine völlig unbekannte Krankheit gewesen. Es war daher in den Vorkriegsjahren auch nur eine spärliche Literatur bei uns über diese Krankheit vorhanden. Mit dem Ausbruch des Krieges und dem Bekanntwerden der Seuche auch bei uns wuchs die Zahl der Veröffentlichungen recht erheblich. Um die Ärzte mit dem Wesen, der Erkennung und Verhütung der Krankheit bekannt zu machen, erschienen zusammenhängende Abhandlungen, wie die von Brauer (30), der sich mit der Erkennung und Verhütung des Fleckfiebers und Rückfallfiebers beschäftigt und dessen Abhandlung eine solche von Moldovan über die Bekämpfung der Läuseplage bei der Truppe hinzugefügt ist, ferner eine zusammenfassende Darstellung des Fleckfiebers von Kirstein (115), der besonders ausführlich die Bekämpfung der Seuche bespricht, die aus der neuesten Zeit stammende vorzügliche kurze Übersicht über das Fleckfieber von Gotschlich (in dem Lehrbuch der Mikrobiologie von Friedberger und Pfeiffer). Curtius (41) macht aus eigenen Beobachtungen einige Mitteilungen über die Diagnose, den Verlauf und die Bekämpfung der Seuche. Die Inkubation beträgt 4—14 Tage, Kopfschmerzen gehören zu den Anfangssymptomen, das Fieber ist schon am ersten Tage hoch. Die Fieberkurve ist recht charakteristisch. Das Exanthem stellt sich am 3.—6. Tage ein. Zerebrale schwere Erscheinungen sind in der zweiten Krankheitswoche häufig.

Zur Epidemiologie äußert sich Lindner (138) auf Grund seiner in Oberösterreich gemachten Erfahrungen. Dort wurden anfänglich nur solche Personen befallen, die mit Kriegsgefangenen zu tun hatten, sei es direkt oder indirekt. Während aber bei den russischen Kriegsgefangenen die Krankheit gutartiger verlief, war die Sterblichkeit anderer Personen recht hoch (von 54 Erkrankten starben 13). Die Übertragung erfolgt durch Läuse, jedoch braucht sich das Ungeziefer das Virus nicht direkt vom Kranken holen, sondern findet es auch in der Umgebung. Ebenso urteilt Fraenkel (62), der in einem Gefangenenlager seine Beobachtungen machte, wenn er sagt, daß nicht der Fleckfieberkranke, sondern die infizierte Kleiderlaus die Ansteckung herbeiführt und die Bekämpfung neben der Vernichtung des Ungeziefers die allgemeinen Maßnahmen, wie sie sich bei anderen Seuchen bewährt haben, nicht außer acht lassen dürfe. Die Art der Übertragung der Krankheit und ihrer Verbreitung durch Kleiderläuse nebst den Methoden zur gründlichen Entlausung bespricht ferner eingehend Fonyo (60). Da das Blut der Rekonvaleszenten noch 3 Wochen nach der Entfieberung ansteckend ist, kann die Weiterverbreitung auch durch diese erfolgen. Nach einer streng durchgeführten Entlausung muß aber eine Epidemie in 6 Wochen erloschen sein. Daß die Seuche unter den Russen leichter verläuft, lehrt auch eine Beobachtung Vietings (264), der eine Epidemie von

15 Fällen unter russischen Landeseinwohnern schildert, von denen nur ein einziger tödlich endete. Über eine große Epidemie in einem österreichischen Gefangenenlager berichtet Skateletzky (233) aus dem Jahre 1915. Auch hier war die Mortalität mit 2,7% gering. Als Übertragungsmodus scheint ihm nur die Übertragung durch Kleiderläuse in Betracht zu kommen. Die Krankheit neigt zu bösartigem Verlauf bei solchen Personen, die aus seuchefreien Gegenden stammen. Entlausung, Desinfektion, Lüftung sind die Mittel, auch ausgedehnte Epidemien schnell einzudämmen. Otto (175) berichtet ferner über eine Fleckfieberepidemie in einem deutschen Kriegsgefangenenlager. Auch hier war die Sterblichkeit gering (2 Todesfälle bei 65 Fällen). Otto fand eine Analogie des Fleckfiebers mit der Weilschen Krankheit, weshalb er beide Krankheiten für nahe verwandt hält. Die Epidemie kam durch Anwendung der Entlausung als wichtigste Bekämpfungsmaßnahme bald zum Stillstand. Einen ausführlichen Überblick über die Krankheit auf Grund eigener Beobachtungen an vielen hundert Fällen in Gefangenen-Lazaretten gibt Levy (136). Die Sterblichkeit schwankte zwischen 1,5 und 11%. Die Übertragung erfolgt lediglich durch Ungeziefer, weshalb sorgfältigste Entlausung und Reinigung den wirksamsten Schutz gegen Übertragung abgibt. Nach Rehberg (192), der seine Beobachtungen an einem größeren Krankenmaterial gelegentlich einer Fleckfieberepidemie im Kriegsgefangenenlager Langensalza machte, war die Sterblichkeit bei den Russen erheblich geringer als bei Franzosen, Engländern und Belgiern. Frühzeitige Absonderung der Kranken und schnelle Entlausung sind für die Bekämpfung von der größten Bedeutung. Die Dampfdesinfektion erscheint ihm als souveränes Mittel für die Entlausung von Wäsche und Kleidung. Die Entlausung der Personen macht aber Schwierigkeiten, sie muß unter Kurzschnitten der Haare und Anwendung von Sabadillesig, Kresolseifenlösung u. dgl. erfolgen. Es gelingt aber dann auch die Seuche bald zum Erlöschen zu bringen. Martini (154) vergleicht die Häufigkeit der Erkrankungen und Todesfälle in Polen bei den Christen und Juden und findet, daß die Sterblichkeit bei den Christen 5% höher ist (17,6 gegen 12,6%). Er nimmt zur Erklärung an, daß bei den Juden eine gewisse Fleckfieberfestigkeit infolge Überstehens leichten Fleckfiebers in der Kindheit besteht, während dies bei den Christen nicht der Fall ist. Dies hängt wieder damit zusammen, daß die Juden von Kindheit an erheblich häufiger verlaust sind. Nach Zlocisti (281) wird die Sterblichkeit nicht durch Jahreszeit, Rasse und soziale Verhältnisse beeinflusst, sondern sind entscheidend für die Mortalität das Alter, die frühzeitige Überführung ins Krankenhaus und die Art der Pflege. Dem Genius epidemicus ist anscheinend eine besondere Rolle nicht beizumessen, denn die Mortalitätsziffer, die Zlocisti in der Türkei feststellte, ist etwa dieselbe, wie sie vor 50 Jahren aus England und Irland angegeben wurde (etwa 20%).

Siebert (226) fand, daß die Russen am leichtesten, schwerer die Franzosen, am schwersten die Deutschen erkranken. Die Mortalität schwankte zwischen 3 und 6%.

Petschacher (182) beschreibt eine Fleckfieberepidemie in russischer Kriegsgefangenschaft, die er als Gefangener selbst in Ostsibirien erlebte. Die Zustände waren trostlos, es fehlte an allem, daher eine gewaltige Ausbreitung mit einer Mortalität von 34%. Bemerkenswert ist die Feststellung, daß die Seuche plötzlich mit Beginn der warmen Jahreszeit von selbst erlosch. Ein russischer

Arzt hatte dies vorhergesagt mit der Begründung, daß im Mai die Läuse sterben und dann die Seuche aufhöre. Aus einem Bericht von Celarek (37) geht hervor, was Umsicht und Fleiß der „Barbaren“ vermochte, um unter den erbärmlichsten Verhältnissen Lublin, das hochgradig fleckfieberterseucht war, zu sanieren.

Wie unter der Bolschewistenherrschaft im Jahre 1919 in Riga das Fleckfieber um sich griff und zahllose Opfer forderte, wobei die Machthaber mit zynischem Gleichmut dem großen Sterben zusahen, schildert Adelheim (3): Die Verlausung der Bevölkerung Rigas hatte eine ungeahnte Höhe erreicht, Seife gab es nicht, Badeanstalten und Desinfektionsanstalten funktionierten nicht, Transportmittel fehlten, die Fleckfieberleichen blieben wochenlang in den Häusern liegen. Gegen 24000 Erkrankungen kamen vor. 1541 Todesfälle an Fleckfieber wurden nachträglich festgestellt.

Was die Klinik und Diagnose des Fleckfiebers betrifft, so sei hierüber aus den zahlreichen Veröffentlichungen noch folgendes kurz angeführt. Im ganzen gilt das Krankheitsbild als ein ziemlich scharf umgrenztes, mit charakteristischen Krankheitszeichen. Eine Inkubationszeit von durchschnittlich 10—14 Tagen geht voran. Die Krankheit beginnt meist plötzlich mit hohem Fieber und schwerem allgemeinen Krankheitsgefühl. Katarrhalische Erscheinungen der oberen Luftwege, anfangs beschleunigter, dann stark verlangsamter Puls, Druckempfindlichkeit der schon früh geschwollenen Milz, schmieriger Belag der Zunge bei Freibleiben ihrer Ränder, Hyperästhesie der Haut, Bewußtseinstrübung und der charakteristische Ausschlag, der am 3.—6. Tage erscheint, sind die wichtigsten Zeichen (Gotschlich, Rehberg, Siebert u. a.).

Als ein charakteristisches Zeichen ist nach Kramer (128) die schwere Beweglichkeit der Zunge anzusehen. Dem raschen Ansteigen der Temperatur folgt ein schnelles treppenförmiges Sinken (Müller (169)). Das Exanthem zeigt allerlei Verschiedenheiten, ist aber im allgemeinen mehr verwaschen. Durch venöse Stauung kann ein undeutliches oder schon abgeblaßtes Exanthem wieder hervorgerufen werden. Selbst ein überstandenes Fleckfieber läßt sich hierdurch noch durch auftretende bläuliche Flecken feststellen (Dietsch [49]). Das Exanthem ließ sich nach Sterling (242) in 86% der Fälle auf diese Weise hervorrufen; es fehlte bei Typhus und Grippe, so daß diese Reaktion als ein wertvolles Hilfsmittel für die Diagnose anzudeuten ist. Wie aber Simecek (229) feststellte, ließen sich auch bei Kranken, die an epidemischer Genickstarre litten, durch künstliche Blutstauung petechiale Exantheme wie beim Fleckfieber hervorrufen. Da aber bei Rekonvaleszenten diese Erscheinung nur nach überstandenen Fleckfieber eintrat, behält dies Zeichen für die Diagnose des Fleckfiebers seine Bedeutung. Man soll die Rekonvaleszenz nach Fleckfieber erst als beendet ansehen, wenn das Phänomen nicht mehr nachzuweisen ist.

Brauer hatte auf eine Veränderung der Haut aufmerksam gemacht, die sich bei Beginn der kleienförmigen Abschuppung zeigen soll und der der Name „Radiergummiphänomen“ beigelegt wurde. Nachprüfungen von Pichler (184) ergaben aber, daß dies Zeichen auch bei anderen Fieberkranken, selbst bei fieberlosen Personen gefunden wurde, weshalb davor gewarnt wird, in diesem Phänomen ein auch nur halbwegs sicheres Zeichen für Fleckfieber zu sehen.

Daß das Fleckfieber gelegentlich ohne jedes Exanthem vorkommt, dafür liegen mehrere Beobachtungen vor, so von Brohn (32), van Thienen (251),

Löwy (142), Perls (181). Letzterer macht besonders darauf aufmerksam, daß häufig im Beginn einer Epidemie solche atypischen Fälle ohne Exantheme vorkommen, wobei es nur mit Hilfe der Weil-Felixschen Reaktion möglich ist, die Diagnose zu stellen.

Eine genauere dermatologische Beschreibung der Krankheit gibt Lipschütz (139), wobei ein bestimmtes Schema aufgestellt wird.

Eine weitere Sicherung der Diagnose ist durch die histologische Roseolenuntersuchung möglich, worauf u. a. Fraenkel (63) aufmerksam macht. Die charakteristischen Veränderungen der exzidierten Roseolen bestehen in Gefäßwanderkrankungen in Form umschriebener Nekrosen.

Während nach Jürgens (105) es klinisch schon frühzeitig möglich ist, die Diagnose zu stellen, machen andere Autoren auf die Schwierigkeit aufmerksam, die bei dem nicht so seltenen Wechsel des Krankheitsbildes sich der Diagnose lediglich auf Grund des klinischen Befundes entgegenstellen. So berichtet Schöne (214) über 27 Fälle, die er in der Klinik genauer beobachtete, wobei er feststellte, daß die Symptome so vielgestaltig waren, daß die Diagnose im Beginn nur mit großer Vorsicht zu stellen war. Auch Chiari (38) macht auf bemerkenswerte Unterschiede bezüglich der einzelnen Symptome aufmerksam. Ebenso betonen Kollert und Finger (125) im Gegensatz zu der sonst vielfach hervorgehobenen großen Gleichheit des Symptomenkomplexes den Wechsel des Krankheitsbildes, den sie bei einer Epidemie in Wolhynien mit 160 Fällen beobachteten. Nach Boral (24) ist überhaupt im Anfangsstadium klinisch nicht sicher das Fleckfieber vom Typhus zu unterscheiden; denn es gibt sichere Fälle von Typhus mit Fleckfieberexanthem und Fleckfieberfälle mit typischen Typhussymptomen.

Im ganzen ist das Krankheitsbild des Fleckfiebers nach Levy (136) bei weitem nicht so trostlos, wie es anfänglich schien. Die Diagnose ist nach ihm am 3. bis 5. Krankheitstage verhältnismäßig leicht zu stellen bei reiner Haut, wenn die Roseolen gut zu erkennen sind. Sonst spricht eine dicke, vergrößerte, trockene Zunge für Fleckfieber. Dagegen ist die Krankheit schwer vom Rückfallfieber zu unterscheiden, häufig sind beide Krankheiten kombiniert. Das letztere bestätigt Seyfarth (225).

Auf jeden Fall ist die Serodiagnose eine wertvolle Unterstützung für die klinische Bewertung, nicht selten auch die Methode, mittels deren die Diagnose überhaupt erst gestellt werden kann. Gegenwärtig wird die von Weil und Felix angegebene und in die Praxis eingeführte Agglutinationsprobe mit dem unspezifischen Stamm x 19 bevorzugt. Es herrscht fast Einmütigkeit darüber, daß der positive Ausfall der Reaktion (bis zu einer Verdünnung 1 : 100) als beweisend für Fleckfieber gilt, während der negative Ausfall die Fleckfieberdiagnose unwahrscheinlich macht. Kramer (127) will erst eine positive Reaktion in stärkerer Verdünnung (1 : 500) als beweisend ansehen, während bei geringerer Verdünnung die Reaktion ausnahmsweise auch bei anderen Krankheiten positiv ausfallen kann. Dietrich (48) erzielte bei 81 Fleckfieberkranken bzw. Rekonvaleszenten regelmäßig eine positive Reaktion, während bei Kontrolluntersuchungen an Gesunden und Nichtfleckfieberkranken fast stets die Reaktion negativ war. Nach Huebner und v. Glinzki (98) war bei 90% der Fleckfieberfälle ein positiver Weil-Felix. Ähnliche Beobachtungen liegen vor von Soucek (250), Caucik (54) (positives Ergebnis in mindestens 90% der ermittelten und

verdächtigen Fälle, negatives Ergebnis bei anderen Erkrankungen und Gesunden), Seyfarth (225), der den positiven Ausfall der Reaktion eindeutig für Fleckfieber hält, während ihr Vorhandensein bei anderen fieberhaften Erkrankungen für Mischinfektion mit Fleckfieber spricht oder der Ausdruck einer vorausgegangenen Fleckfiebererkrankung ist. Nach Perls (181) ist es häufig im Beginn einer Epidemie, wo atypische Fälle ohne Exanthem vorkommen, möglich, durch die Weil-Felixsche Reaktion die Diagnose zu stellen. Wolf (270) stellte in 96% der Fleckfieberfälle einen positiven Ausfall dieser Reaktion fest. Auch wenn ausnahmsweise bei Typhus die Reaktion positiv ausfällt, ist diese als spezifisch für Fleckfieber anzusehen. Sie tritt gewöhnlich Ende der ersten oder Anfang der zweiten Woche auf. Weiter wird die Bedeutung der Reaktion von Schürer und Stern (216), Mühlens und Stojanoff (167), Vietecek (263), Gergely (74), Schwarzkopf (220), Jacobitz (103), König, Saehrend und Bruns (126) hervorgehoben. Felix (52) selbst konnte in 75% der Fälle bis zum 4., in 25% der Fälle bis zum 6. oder 7. Krankheitstage die Diagnose sicherstellen. So erklärt Ghon (76) in einem Gutachten, das im Fachkomitee des obersten österreichischen Sanitätsrates erstattet wurde, die Agglutinationsreaktion nach Weil-Felix für einen wertvollen und praktisch brauchbaren Behelf für Erkennung der Seuche. Die allgemeine Einführung für den öffentlichen Sanitätsdienst wird empfohlen. Nach Kramer spricht ein negativer Ausfall diese Reaktion in den ersten Tagen der Krankheit nicht gegen Fleckfieber; dagegen wurde nach dem 12. Tage die Reaktion in allen sicheren Fleckfieberfällen stets während kürzerer oder längerer Zeit positiv gefunden.

Demgegenüber finden sich nur ganz vereinzelte Stimmen, die diese Reaktion entscheidenden Wert nicht beimessen. So berichtet Löwy (141) von 15 Fällen, in denen die Weil-Felixsche Reaktion meist unter 1 : 100, d. h. negativ blieb. Anders (7) urteilt vorsichtig, indem er sagt, daß diese Reaktion für sich allein als Symptom nicht absolut beweisend für Fleckfieber ist, sondern nur in Verbindung mit dem übrigen Symptomenkomplex.

Die Widalsche Reaktion erfährt nach Beobachtungen von Weil und Felix (271) bei Fleckfieberkranken, die gegen Typhus geimpft worden sind, oft eine erhebliche Zunahme des Titers oder tritt von neuem auf. Der negative Ausfall der Widalschen Reaktion ist nach Lipschütz neben der charakteristischen Fieberkurve für die Fleckfieberdiagnose zu verwerfen, während bei positivem Widal es zweifelhaft bleibt, ob Typhus oder Fleckfieber vorliegt.

Zur Ätiologie des Fleckfiebers ist zu bemerken, daß heute fast völlige Übereinstimmung darüber herrscht, daß der Fleckfiebererreger, als der die sogenannte „Rickettsia Prowazeki“ angesehen wird, durch die Kleiderlaus als Zwischenwirt übertragen wird. Allerdings bekennt sich Wolter (278, 279) als getreuer Verfechter der Pettenkoferschen Lehre zu der Ansicht von der miasmatischen Natur der Krankheit und lehnt es ab, zuzugeben, daß die epidemische Ausbreitung des Fleckfiebers auf die Kleiderläuse zurückgeführt werden könne. Einige wenige andere Autoren glauben auch noch nicht an die ausschließliche oder hauptsächliche Übertragung durch Läuse, wie Friedberger (65, 66), Arneth (8) und Arnheim (10). Man denkt dabei auch an die Übertragung durch Gegenstände und durch die Luft. Friedberger (65) selbst nimmt im Gegensatz zu der herrschenden Meinung die bakterielle Natur des Fleckfiebererregers an und sieht in dem Bazillus von Weil und Felix den

dominanten Erreger. Auch Bien (17) ist dieser Ansicht. Im übrigen aber nehmen die meisten Autoren an, daß es sich ausschließlich um die Übertragung durch Läuse handelt, so Töpfer (254), da Rocha - Lima (196, 188), Detre (46), v. Prowazek (186) (leider selbst ein Opfer der Seuche geworden) u. a. Auch ergab eine Umfrage bei namhaften Hygienikern, daß die Übertragung durch Läuse als die hauptsächlichste Infektionsart anzusehen ist, wenn auch daneben die Übertragung durch Blut sicher möglich, die Tröpfcheninfektion theoretisch denkbar ist. Daß letztere Art der Infektion praktisch ohne Bedeutung ist, beweisen wohl die Beobachtungen, bei denen auch bei naher Berührung mit — entlasten — Kranken Infektionen nicht vorgekommen sind (Detre [46], Denislic [45]). Schilling (211) hält es für möglich, da die Kleiderläuse bei stärkerem Wind erfaßt und mitgeführt werden, daß auf solche Art die Krankheit auf dem Luftwege verbreitet wird.

Die Bekämpfung des Fleckfiebers ist in sichere Bahnen gelenkt, seit man über die Entstehung im Klaren ist. Da die Kleiderlaus als einziger Überträger der Krankheit in Frage kommt, gilt der Kampf in der Hauptsache der Beseitigung dieses Ungeziefers an Kranken und Krankheitsverdächtigen. Daneben sollen aber die bewährten sonstigen Schutzmaßnahmen, namentlich die Absonderung, nicht außer acht gelassen werden.

Rapmund (190) hält auf Grund seiner Kriegserfahrungen im Osten folgende Maßnahmen für geboten: 1. Sofortige Überführung des Kranken in ein Krankenhaus, verbunden mit gründlicher Entlausung. 2. Sofortige Überführung sämtlicher Personen, die mit dem Kranken in Berührung gekommen sind, auf eine Quarantäneanstalt, ebenfalls nach gründlicher Entlausung und Beobachtung während 21 Tagen. 3. Gründliche Desinfektion und Entlausung der Wohnung, aber erst 20 Tage nach Überführung der Insassen ins Krankenhaus.

Nach Kollert und Finger (125) führten Entlausung und strenge Absonderung rasch zum Erfolg.

Nach erfolgter sicherer Entlausung ist eine strenge Absonderung der Kranken, wie Jürgens (105) hervorhebt, nicht mehr notwendig. Alle unnötigen Härten bei der Entlausung und Absonderung sollen vermieden werden. Es geht wohl zu weit, wenn Lorenz (146) fordert, daß die Kranken erst entlassen werden, wenn sie 42 Tage fieberfrei sind, mit der Begründung, daß die Fleckfieberkranken noch wochenlang durch ihre Läuse ansteckend wirken. Man soll vielmehr jeden Fleckfieberkranken sogleich gründlich entlausen; alsdann ist eine längere Zurückhaltung im Krankenhaus unnötig.

Für Verdächtige genügt nach Martini eine Absonderungszeit von 17 Tagen.

Daneben wird von einigen Seiten die in früheren Zeiten besonders empfohlene ergiebige Lüftung der Krankenzimmer erneut als Maßnahme gegen die Verbreitung der Seuche in Vorschlag gebracht, so von Frisch (70), der zugleich von dem ständigen Offenhalten der Fenster eine günstige Beeinflussung des Krankheitsverlaufes erwartet, von Hartmann (89) und Marcovich (150).

Außer den allgemeinen Schutzmaßnahmen kommen noch Maßnahmen der persönlichen Prophylaxe in Betracht. Verschiedentlich sind besondere Schutzkleidungen für die Ärzte, Pflegepersonen und Desinfektoren angegeben und empfohlen. So empfiehlt Kraus (129) neben gründlicher Lüftung der Krankenzimmer mechanischen Schutz durch Tragen einer Maske, eines Gummimantels, von Gummihandschuhen und Gummischuhen. Ähnlich v. Wasielewski (269),

der folgende Kleidung als verhältnismäßig sicheren Schutz gegen Verlausung empfiehlt: 1. glatte Schaftstiefel oder hohe Gummistiefel, 2. geschlossenen sackförmigen Mantel aus glattem Gummistoff, 3. Gummihandschuhe mit langen Stulpen. Flügge (59) spricht sich aus für eine Schutzkleidung in Form der Hemdhose mit Verkleben der Öffnungen und Schlitze mittels Leukoplaststreifen, das Tragen von Gummihandschuhen, eines Halskragens mit Barrière aus Leukoplast und einer Lotsenkappe. Vieting (264) empfiehlt Schutzmasken aus Gaze für Ärzte und Pflegepersonal. Rapmund (190) legt Wert darauf, daß die Ärzte und besonders die Desinfektoren eine Schutzkleidung tragen, für die er besondere Vorschriften gibt.

Auf die große Zahl der Mittel, die für die Entlausung in Frage kommen, soll hier nicht eingegangen werden. Für die persönliche Prophylaxe wurde während des Krieges als einfaches und wirksames Mittel gegen die Kleiderläuse das Naphthalin in Form von 5%iger Vaseline zum Einreiben des Körpers oder als Pulver zum Einstreuen am Halse und ins Bett empfohlen (Blaschko [20]).

Wie bei anderen Infektionskrankheiten ist auch beim Fleckfieber die Schutzimpfung in den Bereich der prophylaktischen Maßnahmen gezogen worden, ohne daß bis jetzt wirklich praktisch brauchbare Ergebnisse vorliegen. Nach da Rocha Lima (197) erscheinen Schutzimpfungen mit einem aus Fleckfieberläusen gewonnenen Impfstoff aussichtsreich. Auch weisen Mitteilungen einiger anderer Autoren darauf hin, daß diesen Schutzimpfungen — bei völliger Gefährlosigkeit — ein gewisser Wert beizumessen ist, so von Möllers und Wolff (166), die über 650 Schutzimpfungen mit einem Formalinimpfstoff vornahmen und unter den Schutzgeimpften 11 Erkrankungen mit einem Todesfall beobachteten, Otto und Rothacker (176), die mit dem Blute von Kranken impften und feststellten, daß wenigstens die Sterblichkeit der Erkrankten nach Schutzimpfung geringer war als bei den Nichtgeimpften, Martini (157), der mit dem sensibilisierten Impfstoff nach da Rocha Lima impfte und feststellte, daß die Geimpften seltener und leichter erkrankten. Weiter machte Zeiß (280) Versuche mit Schutzimpfungen nach einer modifizierten Hamdi-Methode; es kam vielfach zu starken Reaktionen. Unter 127 Geimpften kam keine Erkrankung vor. Ein abschließendes Urteil über den Wert der Methode ist nach Zeiß noch nicht zu fällen. Aus der letzten Zeit liegt dann eine Arbeit von Möllers und Wolff (165) vor, in der die bereits zahlreichen Mitteilungen über die Schutzimpfung bei Fleckfieber und eigene Untersuchungen verwertet werden. Danach sind die bisherigen Erfahrungen mit der Schutzimpfung beim Menschen unbefriedigend. Sie stehen in Übereinstimmung mit den tierexperimentellen Erfahrungen, wonach sich eine wirksame Immunität durch Einspritzung von abgetötetem Fleckfiebertivirus nicht erzielen läßt. Am aussichtsreichsten erscheinen diesen Autoren Versuche mit kombinierten Einspritzungen von lebendem Fleckfiebertivirus und Immenserum oder mit einem sonstigen abgeschwächten Fleckfiebertivirus.

Mit Hilfe der besprochenen Schutz- und Bekämpfungsmaßnahmen ist es in Deutschland gelungen, eine stärkere Verbreitung des Fleckfiebers abzuwenden, obwohl es an Gelegenheiten durchaus nicht gefehlt hat, um die Seuche vom Osten her einzuschleppen. Von sachverständiger Seite ist wiederholt die große Gefahr, die uns drohte, hervorgehoben, so von Jürgens (105), der besonders auf die überstürzte Demobilmachung und die dadurch bedingte Gefahr

aufmerksam machte. Ebenso hält Martini (155, 156) die Gefahr der Einschleppung durch einwandernde jüdische Polen für recht groß. Jedenfalls ist es notwendig, dauernd die Aufmerksamkeit auf die uns drohende Verseuchung zu lenken und gerüstet zu bleiben. Dazu gehört, worauf Martini auch hinwies, Untersuchung der die Grenze Passierenden und Entlausung der Verlausten. Behördlicherseits ist wiederholt auf diese Gefahren aufmerksam gemacht. Die nötigen Maßregeln sind getroffen. Allerdings kann man sich nicht verhehlen, daß die Durchführung nicht leicht ist. Namentlich wird die Überwachung an der Grenze recht schwierig sein. Ärzte und Medizinalbeamte werden namentlich in den deutschen Landesteilen an der Grenze gegen Polen dauernd auf der Hut sein müssen.

Rückfallfieber (Rekurrens).

Das Rückfallfieber, eine früher in Europa weit verbreitete Krankheit, war in Deutschland schon seit längerer Zeit nicht mehr beobachtet worden, bis der Krieg uns auch damit wieder bekannt machte. Die Heimat dieser Krankheit ist vor allem Rußland und der Balkan. Sie hat mit dem Fleckfieber das Gemeinsame, daß sie durch unhygienische Verhältnisse, namentlich den Schmutz gefördert wird. Dies hängt aber wieder damit zusammen, daß als Überträger der Krankheit hier wie dort die Läuse, und zwar die Kleiderläuse bei der europäischen Form (eine Zeckenart bei der afrikanischen Form), in Betracht kommen.

Früher wurde Rückfallfieber mit Fleckfieber häufig zusammengeworfen. Beide Krankheiten kommen nicht selten kombiniert vor. Das Rückfallfieber ist aber bekanntlich eine vollkommen abgegrenzte Krankheit, deren Erreger die von Obermeier gefundenen und nach ihm benannten Spirillen sind.

Die in den Kriegsjahren und später über das Rückfallfieber erschienenen Veröffentlichungen sind nicht gerade sehr zahlreich. Immerhin ist eine Bereicherung der Literatur über diese den deutschen Ärzten bis dahin fast gänzlich fremde Krankheit zu verzeichnen.

Zur Epidemiologie der Krankheit bemerkt Tobeitz (252), der 21 Fälle davon bei Soldaten beobachtete, daß es zur Verbreitung nicht allein oder so sehr auf das Vorhandensein der Erreger und deren Träger als auf bisher noch unbekannt individuelle oder äußere Umstände ankomme. Nach Külz (131) ergaben sich bemerkenswerte Abweichungen im Verlaufe der Krankheit bei den verschiedenen Völkern. Die Sterblichkeit, die bei den Deutschen sehr gering war, betrug bei den Türken etwa 8 und stieg bei den Rumänen bis auf 60%. Die Ursachen sieht Külz in Ernährungsunterschieden; so war bei den Rumänen im Gegensatz zu der gewohnten Ernährung bei den Deutschen und Türken eine Mißernährung vorhanden. Löwy (143) beobachtete eine Epidemie von 119 Fällen in Belgrad, wobei die Verbreitung dem Mangel hygienischer Fürsorge bei der Truppe zuzuschreiben war. Der Verlauf war ein relativ leichter, bis auf 2 ungeheilte Fälle wurden alle Kranken wieder diensttauglich. Übrigens war Salvarsan ohne nennenswerten Erfolg. Dagegen berichtet Prüssian (187) über eine 127 Fälle umfassende Epidemie, bei der ein großer Nutzen von der Salvarsanbehandlung festzustellen war; denn von den behandelten Fällen wurden 90,7% dauernd geheilt, von den nicht behandelten nur 6,6%. Hesse (91) beobachtet bei Leuten, die als Fleckfiebergenesene aus der Ukraine dem Heimatlazarett überwiesen waren, Temperatursteigerungen, wobei Spirochäten nach-

gewiesen wurden. Es handelte sich also um Rekurrens. Die Infektion war zum Teil schon im Osten, zum Teil aber erst in der Heimat erfolgt. Die Notwendigkeit einer genauen Kontrolle der Überweisungsdiagnose unter Zuhilfenahme der bakteriologischen Untersuchung ergibt sich daraus ebenso, wie die eine gründlichen Entlausung auch bei anscheinend völlig Genesenen sofort nach der Aufnahme im Heimatlazarett. Walko (268) hatte Gelegenheit 190 Krankheitsfälle zu beobachten, die als Soldaten die Seuche aus Serbien einschleppten und in Massenquartieren durch Läuse weiterverbreiteten. Der Verlauf war im allgemeinen gutartig, die Mortalität betrug 2,6%. Mischinfektionen (mit Cholera Typhus u. a.) waren nicht selten. Neosalvarsan hatte Dauererfolg. Margolis (151) hatte Gelegenheit, im Sommer 1917 in Lodz 343 Fälle zu beobachten. Alle genasen. Es wurden alle Lebensalter betroffen. Die anfängliche Diagnose lautete meist Typhus oder Fleckfieber.

Was das klinische Bild und die Diagnose der Krankheit betrifft, so wird angegeben, daß hinsichtlich der Zahl und Art der Anfälle, des Verlaufs und der Dauer des Fiebers erhebliche Unterschiede bestehen. Gewöhnlich abfolgen sich 3—4 Anfälle von 3—6 Tagen Dauer. Die klinischen Erscheinungen weisen erhebliche Schwankungen hinsichtlich Art und Intensität auf. Milztumor fehlt oft und gerade bei den schwersten Krankheitsformen (Walko). Als charakteristische Symptome beobachtete Löwy bei seinen Fällen: stark Prostration, hohes Fieber, Tachykardie, hochgradige Muskelschmerzen, Milz- und Leberschwellung, gelegentlich Petechien. Die Temperaturstürze waren außerordentliche, gelegentlich von 42° auf 35,2° in 36 Stunden. Fejes (56) betont, daß neben den charakteristischen eindeutigen Krankheitsformen mit kurzem Latenzstadium, danach Schüttelfrost und Emporschnellen der Temperatur mit kritischem Abfall nach einigen Tagen auch häufig Fälle beobachtet wurden, bei denen erst der Spirillenbefund im Blut die Diagnose sichert. Eine besondere Form ist die typhoide, weniger bekannt eine anämische Form. Cayet (35) berichtet über einen Fall, bei dem die Kombination mit Tuberkulose die Diagnose erschwerte und erst bei einem zweiten Anfall durch den Nachweis der Spirochäten die Krankheit erkannt wurde. Nach Hübener (97) haben Weilsche Krankheit und Rekurrens manches übereinstimmende, wie rekurren- den Fieberverlauf, die gleiche Inkubationsdauer von etwa 7 Tagen, den gleichen Symptomenkomplex im Beginn und zum Teil auch im weiteren Verlauf. Trotzdem ergeben sich tiefgreifende Unterschiede: Fieberverlauf, Milzschwellung; bei der Rekurrens, Ikterus bei der Weilschen Krankheit, verschiedenes Verhalten des Erregers usw. Koch (121) vertritt die Ansicht, daß die Febris quintana nur eine Form der echten europäischen Rekurrens ist, wie auch das biliöse Typhoid als septische Form des Rückfallfiebers anzusehen sei. Dem widerspricht Werner (223), indem er aus Übertragungsversuchen, dem Spirochätenbefund bei Rekurrens und dem Versagen des Salvarsans bei Quintana im Gegensatz zu spezifischer Wirkung bei Rekurrens den Schluß zieht, daß Rückfallfieber und Quintana verschiedene Krankheiten sind.

Nach Margolis (151) dauerten die Anfälle durchschnittlich 6 Tage, die erst Pause 8 Tage, allmählich verkürzen sich die Anfälle und verlängern sich die Intervalle. Auffallend war ihm die graugelbe, auf starke toxische Hämolyse zurückzuführende Hautfarbe.

Von verschiedenen Autoren wird darauf aufmerksam gemacht, daß Ödemkrankheiten, namentlich bei Kriegsgefangenen (Russen und Rumänen) häufiger beobachtet wurden, die nach genauerer Untersuchung (Blut) als echte Rekurrens aufzufassen waren. Dabei war die Fieberbewegung durchaus abweichend von dem typischen Verlauf [Rumpel (202), Levy (137), Sachs (203)]. Nach Löwy (144) waren unter den sogenannten Wolhynischen Fieberanfällen nicht wenige, die zu Rekurrens zu rechnen sind. Martini (158) sah nur selten Mischinfektionen von Rekurrens mit Fleckfieber, obwohl beide Krankheiten in Polen recht häufig vorkamen. Die Diagnose ist nach Jürgens (106) immer leicht, weil der Spirochätennachweis im Blut fast regelmäßig leicht gelingt. Die Mortalität gibt er auf 2—5% an. Ähnlich Koch und Lippmann (123), die eine Mortalität von 4,3% angeben.

In neuerer Zeit sind Rekurrensinfektionen zu Heilzwecken bei Paralytikern vorgenommen worden, und zwar, wie es scheint, mit einem gewissen Erfolg. Hierüber berichten Plaut und Steiner (185).

Hinsichtlich der Ätiologie herrscht wohl Einmütigkeit darüber, daß das Rückfallfieber in seiner europäischen Form in der Hauptsache durch die Kleiderläuse übertragen wird. Die Bekämpfung hat deshalb in erster Reihe sich gegen die Verlausung zu richten. Daneben sind aber die bekannten und bewährten sonstigen Schutzmaßnahmen wie bei jeder anderen Infektionskrankheit nicht außer acht zu lassen. Alle Autoren, die sich neuerdings mit der Ätiologie dieser Krankheit beschäftigen, sehen in der Kleiderlaus den einzigen oder wenigstens wichtigsten Überträger des Rückfallfiebers. Ob es nun der Stich der Laus ist, worauf da Rocha Lima (199) hinweist, oder ob etwa durch Zerquetschen der Läuse und Einreiben der darin enthaltenen Spirochäten in die durch Kratzen verletzte Haut und Schleimhaut die Übertragung erfolgt, wie Töpfer (255) meint, ist dahingestellt. Jedenfalls ist festgestellt, daß in der Kleiderlaus eine Vermehrung der Erreger des europäischen Rückfallfiebers stattfindet (Koch [122]). Nach Wiese (274) kommt neben der Kleiderlaus auch die Kopflaus als Überträgerin in Betracht. Kütz (131) meint, daß auch die Flöhe eine Rolle bei der Übertragung zu spielen scheinen. Die Ansicht von Sachs (203), daß die Läuse nicht allein die Überträger sein können, erscheint durch seine Begründung (Beobachtung eines Falles der Übertragung der Krankheit auf einen Arzt) nicht genügend gefestigt.

Pocken.

Auch die Pocken sind als Kriegsseuche anzusehen. Die Erfahrung hat gelehrt, daß diese Krankheit, wenigstens solange noch kein hinreichender Impfschutz bestand, in Kriegszeiten besonders verbreitet war und bei ihrer Bösartigkeit auch zahlreiche Opfer forderte. Ein lehrreiches Beispiel, das so recht den Erfolg des Impfwanges deutlich macht, liefert der Vergleich der Pockenerkrankungen während des deutsch-französischen Krieges 1870/71 in Frankreich und Deutschland. Die Zahl der im französischen Heer damals vorgekommenen Pockenerkrankungen wird auf 80 000 geschätzt, denen, wie genau feststeht, eine Sterblichkeitsziffer von über 23 000 gegenübersteht. In der deutschen Armee dagegen kamen nur knapp 5000 Erkrankungsfälle mit 297 Todesfällen vor. Die Erklärung ist einfach: Die deutschen Soldaten waren durchgeimpft, die französischen nur ganz ungenügend geimpft. Die Zivilbevölkerung in der Heimat

war aber damals bei uns noch nicht der allgemeinen Zwangsimpfung und Wiederimpfung unterworfen. Diesem Umstande war es zuzuschreiben, daß hier die Pocken, die durch die kriegsgefangenen Franzosen eingeschleppt wurden, Gelegenheit fanden, sich auszubreiten und massenhafte Epidemien hervorzurufen. So sind in Preußen allein während der Jahre 1870—1872 über 129 000 Personen an den Pocken gestorben.

Bekanntlich gaben diese Erfahrungen den Anlaß zu unserm Impfgesetz, das außer der erstmaligen Impfung der Säuglinge eine Wiederimpfung der Kinder im zwölften Lebensjahr vorschreibt und damit einen erhöhten Impfschutz der Bevölkerung gewährleistet. Daß wir mit unserem Impfgesetz einen „ausgezeichneten, allgemein beneideten und bewunderten Impfschutz“ erzielt haben, darauf weist noch in der letzten Zeit Paschen (179) hin. In der Folgezeit sind denn auch die Pocken bei uns immer seltener geworden. Hie und da kamen Einschleppungen, namentlich aus Rußland (durch Saisonarbeiter) vor, die den Anlaß zu — meist leicht verlaufenden — einzelnen Pockenerkrankungen, hie und da auch wohl zu kleineren Epidemien gaben. Von einer irgendwie nennenswerten Verbreitung der Pocken ist aber in Deutschland seitdem nicht mehr die Rede gewesen. Aus der eingangs befindlichen Übersicht ersehen wir, daß die Pocken in den letzten Jahren vor dem Kriege bei uns recht selten waren.

Wir mußten aber damit rechnen, daß der Krieg, namentlich die Berührung mit den Russen, bei denen nach unserer Kenntnis von der Durchführung des Impfwanges noch nicht die Rede war, uns eine wesentliche Zunahme der Pocken, zum mindesten unter den Kriegsgefangenen bringen würde. Wider Erwarten ist aber davon in erheblichem Maße nicht die Rede. Der Grund liegt nach Denecke (44) darin, daß nach Mitteilungen der Ärzte der Gefangenenlager sowohl die französischen als russischen Soldaten vor Ausbruch des Krieges gegen Pocken geimpft worden sind.

Die Vermehrung der Pockenerkrankungen, die wir in Deutschland während der Kriegsjahre beobachteten, hielt sich in recht mäßigen Grenzen, worauf Gins (79) aufmerksam macht. Es ist der Impfschutz, der, wie es den Impfgegnern wieder zur Belehrung dienen soll, dies günstige Ergebnis bewirkte. Epidemien größeren Umfangs kamen überhaupt nicht vor. Geht man dem Alter der Erkrankten nach, so findet man, daß bei weitem die meisten Erkrankungsfälle bei älteren Personen vorkamen, während in früheren Zeiten gerade die Kinder am meisten befallen wurden. Dies hängt mit der Dauer des Impfschutzes zusammen, der nur auf eine gewisse Zeit beschränkt ist. Der Vorschlag, alle Leute über 35—40 Jahre zu einer nochmaligen Wiederimpfung zu veranlassen, ist deshalb wohl beachtenswert. Über den Zusammenhang zwischen Pocken und Impfung macht Soucek (249) bemerkenswerte Angaben. In Wien waren von 1566 Pockenkranken nur 34 mit Erfolg geimpft und von 350 Todesfällen fielen nur 2 auf mit Erfolg geimpfte Personen. 26% der Erkrankten und 47% der Verstorbenen waren überhaupt nie geimpft.

Über die Verbreitung der Pocken in Deutschland und Österreich seit Kriegsausbruch berichtet Gins (80). In Deutschland wurden im Jahre 1914 amtlich bekannt 138 Erkrankungen mit 18 Todesfällen. Das Jahr 1915 war gleichfalls pockenarm. Im Jahre 1916 steigerte sich die Ziffer, um 1917 eine erheblichere Zunahme (auf etwa 2300 Fälle) zu erfahren. Das Jahr 1918 war wiederum günstig bis November. Alsdann kam ein neuer Ausbruch, an dem Dresden

stark beteiligt war. Im Jahre 1919 waren die Pocken wieder stärker verbreitet, indem während der ersten drei Monate bereits 1300 Fälle bekannt geworden sind. In Österreich waren die Pocken 1914 bis zum Kriegsausbruch noch selten, aber schon am Ende dieses Jahres beginnt eine Zunahme, die sich dann erheblich steigert. So wurden im Jahre 1915 23 502 Pockenfälle gemeldet. Im ersten Halbjahr 1916 war die Ziffer mit 18 499 noch hoch, sank dann aber bedeutend, um im Jahre 1917 wieder zu wachsen. Genaue Ziffern aus den Jahren 1917, 1918, 1919 fehlen. Wenn Österreich im Vergleich zu Deutschland ungünstiger dasteht, so liegt es an den Impfvorschriften, die dort nicht wie bei uns geregelt sind. Die österreichischen Ärzte haben deshalb auf ein Impfgesetz nach deutschem Muster gedrungen.

In epidemiologischer Hinsicht machte Jürgens (104) gelegentlich einer Epidemie unter deutschen Rückwanderern aus Wolhynien mancherlei interessante Beobachtungen. Die Epidemie betraf 110 Fälle aus 68 Familien mit 345 Personen. Von den Erkrankten waren 93 in der Kindheit geimpft worden. Diese Fälle verliefen meist leicht, doch kamen auch unter den Geimpften schwerere Erkrankungen vor. Von den 17 Fällen unter Nichtgeimpften waren 12 schwer. Es kamen auch Pocken unter solchen Personen vor, die früher einmal die Krankheit durchgemacht hatten. Daß trotz Überstehens der Krankheit und trotz vorangegangener erfolgreicher Schutzimpfung die Pocken vorkommen, ist ungewöhnlich. Zur Erklärung werden besondere Umstände (enge Wohnverhältnisse, lange Quarantäne) herangezogen. Der Nutzen der Schutzimpfung wird durch diese Beobachtung keineswegs verringert. Man soll aber die Gefahr der Ansteckung trotz des Impfschutzes nicht vernachlässigen. Gelegentlich des Auftretens der Pocken in Polen beobachtete Gins (81), daß das klinische Bild bei den Ungeimpften immer gleichartig, fast durchweg typisch war, während bei den Erkrankten, die jemals mit Erfolg geimpft waren, stets eine Abmilderung der Erkrankung festzustellen war. Auffallend leicht war die Erkrankung ungeimpfter Kinder unter einem Jahr. Die Infektion wird anscheinend fast ausschließlich durch den kranken Menschen und die Gegenstände, die er auf dem Leibe trägt, vermittelt. Das Übergreifen der Pocken auf den Regierungsbezirk Oppeln weist nach Gins darauf hin, daß unser Impfschutz mit aller Strenge weiter zu handhaben ist. Den Impfnarben der polnischen Bevölkerung muß man ein gewisses Mißtrauen entgegenbringen, da in Polen früher häufig in betrügerischer Absicht stark reizende Substanzen, namentlich Crotonöl, zur Vortäuschung von Impfnarben angewendet wurden. Nach Friedemann und Gins (67), die experimentelle Untersuchungen über die Übertragung der Pocken anstellten, nimmt die Infektion ihren Einzug lediglich durch Nase, Mund, Trachea. Es ist mit der Möglichkeit zu rechnen, daß die Krankheit durch genesene Virusträger weiter verschleppt wird. Da aber das Virus sich nur dort hält, wo Ulzerationen auf der Nasenschleimhaut zurückbleiben, ist eine genaue Untersuchung der letzteren bei allen zur Entlassung kommenden Pockenkranken durchzuführen. Ob auch gesunde Virusträger die Pocken übertragen können, ist noch nicht sicher entschieden. Wahrscheinlich kann aber die Krankheit durch das an Kleidung und Gegenständen haftende Virus übertragen werden. Vorpahl (266) will gleichfalls auf die indirekte Übertragungsweise der Pocken, namentlich die Bekleidung und das Schuhzeug, die Aufmerksamkeit lenken. Er fordert außerdem, daß beim Auftreten der Pocken prophylaktische

Impfungen in weitgehendem Umfange vorgenommen werden. Gelegentlich des Vorkommens der Pocken in Sachsen stellte Kindler (114) fest, daß die Infektionsquelle wahrscheinlich in Wäsche zu sehen war, die ungereinigt aus dem Felde in die Heimat geschickt worden war. Dadurch, daß die ersten Fälle ärztlich nicht als Pocken erkannt wurden, kam es zu einer kleinen Epidemie. Mehrfach war anfänglich angenommen worden, daß es sich um Spitzpocken handle. Es ist zu überlegen, ob nicht auch letztere anzeigepflichtig gemacht werden sollen. Der Umstand, daß die Pocken den meisten Ärzten nie oder ganz selten zu Gesicht kommen und Verwechslungen deshalb häufig vorkommen, worüber Referent auch mancherlei Beobachtungen, noch in den letzten Jahren, gemacht hat, läßt es erwünscht erscheinen, daß auch pockenähnliche Erkrankungen wie Spitzpocken anzeigepflichtig gemacht werden. Eine gewisse Kautele ist ja dadurch geschaffen, daß in unserem Reichsseuchengesetz neben den Erkrankungsfällen auch die Verdachtsfälle meldepflichtig sind. Auch Petzholdt (183), der eine kleine Pockenepidemie von 25 Fällen (mit 6 Todesfällen) in Pirna beschreibt, die ihren Ursprung im österreichischen Grenzgebiet hatte, berichtet, daß die Ersterkrankungen nicht rechtzeitig erkannt wurden. Drei Erkrankungen betrafen ungeimpfte Kinder des ersten Lebensjahres, von denen 2 starben. Bei den Erwachsenen lag die letzte Impfung weit zurück. Die Todesfälle bei den Erwachsenen kamen bei Personen im Alter von 40—60 Jahren vor. Eine Wiederimpfung um das 40. Lebensjahr hält Petzholdt mit Gins für wünschenswert. Über eine kleine Epidemie in Detmold, die 12 Erkrankungsfälle (mit 6 Todesfällen) umfaßte und noch vor Kriegsbeginn vorkam, berichtet Hesse (90). Die Seuche wurde durch ein pockenkrankes Polenmädchen eingeschleppt. Unter den Gestorbenen waren drei alte Leute, die höchstwahrscheinlich nie geimpft wurden. Es wurde beobachtet, daß zahlreiche geimpfte Personen, die der Ansteckung besonders ausgesetzt waren, nicht erkrankten, woraus der Nutzen der Schutzimpfung besonders erhellt. Spaet (238), der eine kleine Epidemie von 11 Fällen (mit einem Todesfall) beobachtete, ist überzeugt, daß es dem Impfschutz zu verdanken war, wenn trotz mangelhafter Absonderung die Ausbreitung der Krankheit eine beschränkte blieb. Man soll aber neben den Schutzimpfungen alle übrigen gesetzlich vorgeschriebenen Schutzmaßnahmen beim Vorkommen der Pocken beachten.

Die Frage nach der Ätiologie der Pocken soll hier nur ganz flüchtig gestreift werden. Es sei darauf hingewiesen, daß die von Guarnieri festgestellten und nach ihm benannten Körperchen, die der Entdecker für den Erreger der Variola hielt, zwar als spezifisch für Variola und Vakzine anzusehen sind, aber nicht als die Erreger gelten. Sie stellen nur eine spezifische Reaktion der Zelle auf das Virus dar (Loeffler). In den Frühstadien fehlen die Körperchen nicht selten. Da außerdem das Durchmustern zahlloser Schnitte nach der Anwesenheit der Körperchen sehr mühsam ist, wird von diesem Nachweis für die Stellung der Diagnose in der Praxis nicht viel Gebrauch zu machen sein.

Zu der Frage der Diagnose der Pocken äußert sich Risel (195) dahin, daß als ein zuverlässiges Merkmal die Verteilung des Ausschlages an der Körperoberfläche gilt, während die anatomische Beschaffenheit wenig Wert besitzt. Der Ausschlag bei den Blattern befindet sich an allen Stellen des Körpers und ist stets symmetrisch. Er zeigt sich zuerst am Kopf und ist erst nach 48 Stunden an den Füßen sichtbar. Ausnahmslos und sehr frühzeitig ist die Schleimhaut

des Gaumens befallen. Differentialdiagnostisch ist an Windpocken zu denken, die auch bei Erwachsenen nicht selten sind; hier ist der Ausschlag vorzugsweise am Rumpf verbreitet; ausnahmslos tritt aber das schubweise Auftreten des Ausschlages in die Erscheinung. Zur Unterscheidung der Variola von der Varicella empfiehlt Tièche (252) ein von ihm erdachtes sicheres und schnelles Verfahren, nämlich Verimpfung des fraglichen Ausschlagsinhalts: nach der Verimpfung von Pockenstoff entsteht an den Impfschnitten die von v. Pirquet beschriebene Schnellreaktion, während bei Varizellen die Schnitte einfach wegheilen. Daß — ausnahmsweise — die Pocken auch ohne jedes Exanthem verlaufen können, dafür liegen anscheinend sichere Beobachtungen von Vorpahl (267) und Kathe (109) vor. Ersterer berichtet über 7 derartige Fälle, letzterer über 4 Fälle. Nach der Ätiologie und den allgemeinen Krankheitserscheinungen konnte es sich nach der Ansicht der Autoren um nichts anderes als um Pocken handeln. Als wertvolles Verfahren zur sicheren Stellung der Diagnose „Pocken“ in zweifelhaften Fällen, namentlich zur Unterscheidung der Variola und der Varizellen, wurde von Paul (275) angegeben, daß die mit Variolavirus geimpfte Kaninchenhornhaut im Sublimatalkohol bestimmte Veränderungen, nämlich makroskopisch schon sichtbare Herdnekrosen in Form von weißen Pünktchen und kreisrunden Knöpfchen, erkennen läßt. Daß sich auf diese Weise bereits nach 48 Stunden meist die Diagnose auf Pocken sichern läßt, hat Gins (82) durch Nachprüfungen festgestellt: der positive Ausfall gilt beweisend für Variola, während der negative Ausfall den klinischen Pockenverdacht nicht erschüttern soll. Ebenso urteilen Schreiber (215), v. Gerlóczy und Vas (75) und verschiedene andere Autoren. Dagegen berichtet Klaholt (118) über zwei verdächtige Fälle, bei denen das Ergebnis der Verimpfung des Pustelinhalts nach dem Paulschen Verfahren positiv für Variolois lautete, während klinisch unzweifelhaft Varizellen vorlagen. Solche Beobachtungen gelten als nicht mehr vereinzelt. Wie u. a. von Ungermann und Zülzer (259) hervorgehoben wird, empfiehlt es sich, die makroskopische Untersuchung nach Paul gelegentlich noch durch eine mikroskopische zu ergänzen, da es vorkommt, daß erst durch letztere die Veränderungen nachzuweisen sind. Dieselben Autoren (260) sehen die sogenannten Paschenschen Körperchen als eine wahrscheinlich besondere Erscheinungsform des Pockenvirus an. Diese Körperchen konnte Paschen (180) regelmäßig in Schnittpräparaten kleiner Hautstücke nachweisen. Er sieht in dieser Methode eine einfache, schnelle und sichere Methode zur Diagnose der Pocken. Becker (16) bestätigt an der Hand eines Falles den Wert der Paschenschen Methode.

Ruhr.

Daß die Ruhr zu den eigentlichen Kriegsseuchen zu zählen ist, beweist uns der Umstand, daß sie bei uns in den Friedensjahren eine verhältnismäßig selten vorkommende Krankheit war (vgl. auch die Tabelle auf S. 754), während des Krieges aber eine recht starke Verbreitung gefunden hat. So ist es denn auch erklärlich, daß man sich in der Literatur recht viel während der Kriegsjahre mit der Ruhr beschäftigt hat. Die Krankheit wurde epidemiologisch, bakteriologisch, klinisch und therapeutisch bearbeitet. Wir heben das Wichtigste von den bekanntgewordenen Arbeiten hervor, wobei wir uns dem Zweck dieser

Zusammenstellung entsprechend mehr auf die Epidemiologie und Bekämpfung der Seuche beschränken und die therapeutische Seite vernachlässigen. Zur Epidemiologie äußert sich Koch (120) auf Grund seiner Kriegserfahrungen dahin, daß eine zeitliche und örtliche Disposition eine gewaltige Rolle spielen. Die Verunreinigung der Ortschaften mit Ruhrstühlen, die Verseuchung des Wassers, die Verschleppung durch Fliegen, alles dies schafft die Bedingungen der örtlichen Disposition. Außerdem aber kommt die persönliche Disposition erheblich in Betracht; sie ist hauptsächlich in Katarrhen des Magendarmkanals zu suchen, für welche die heißen Monate die klassische Zeit bilden. Nach Sluka und Strisower (234) kommt für die Verbreitung im Felde weniger die Hitze in Betracht, vielmehr sind Durchnässung, Einwirkung kühler Nächte, ungünstige Wasserversorgung die Momente, die zu Darmstörungen führen und dann die Entstehung und Verbreitung der Ruhr begünstigen. Hilgers (93) bezeichnet die Ruhr als eine an Kampfhandlungen geknüpfte Seuche; zu keiner Zeit sind die äußeren Verhältnisse für das Ausbrechen einer Ruhr so günstig wie zu Beginn einer Kampfhandlung. Er berichtet im besonderen über die während mehrerer Jahre vorkommenden Ruhrepidemien bei einem Truppenkörper im Westen. Die Erkrankungsziffer stieg bis über 50% des Bestandes. Die Mortalität war sehr gering. Es handelte sich um Pseudodysenterie. Lampe (132) macht für die in Dresden 1917 vorgekommene Ruhrepidemie in der Hauptsache neben der heißen Jahreszeit die Kriegskost, besonders das Dörrgemüse und das Schwarzbrot verantwortlich. Der Nachweis, daß ein infiziertes Nahrungsmittel — in diesem Fall Kartoffelsalat — eine Ruhrepidemie, und zwar explosionsartig, hervorrief, konnte, wie bisher wohl kaum mit gleicher Gewißheit, von Abel und Löffler (1) geführt werden. Es handelte sich um den Typus Shiga-Kruse.

Den Bazillenträgern ist eine große Rolle bei der Verbreitung der Seuche beizumessen, worauf Koch, Sluka und Strisower, Verzár und Wesczyky (262) besonders aufmerksam machen. Nach den letzten beiden Autoren war besonders häufig das Vorkommen der Bazillenträger bei Flexner-Dysenterie (unter 400 Untersuchungen 13%).

Das Krankheitsbild der Ruhr ist, wie jetzt vielfach ausgesprochen wird, ätiologisch kein einheitliches. Es kann, worauf Kindborg (113) aufmerksam macht, durch verschiedene in die Dickdarmwand eindringende Bakterien ausgelöst werden. Besonders häufig kommt der Shiga-Kruse-Bazillus in Betracht, der schwere Infektionen hervorruft. Daneben kommen die Bazillen des Flexner- und Y-Typus vor. Leichtere Infektionen entstehen durch Pseudodysenteriebazillen. Aber auch Paratyphus-, seltener Typhusbazillen können ruhrartige Erkrankungen erzeugen. Schließlich kommen auch nichtbakterielle Darmentzündungen unter dem Bilde der Ruhr als Einzel- oder Gruppenerkrankungen vor, doch niemals als seuchenhaft auftretende Ruhr. Ebenso urteilt Ohly (123), indem er eine einheitliche Ätiologie der Ruhr leugnet, aber doch für die Mehrzahl der Fälle spezifische Ruhrbazillen als die Erreger annimmt. Albu (4) unterschied bei den epidemieartig auftretenden Darmerkrankungen des Sommers 1917 neben zahlreichen durch Nährschäden hervorgerufenen Gastroenteritiden infektiöse Enterokolitiden vom Typus der Dysenterie.

So wird für die Diagnose „Ruhr“ vielfach der klinische Begriff und nicht der bakteriologische Nachweis als entscheidend angesehen. Dies ist um so

begreiflicher und nötiger, als ja, worauf noch im einzelnen eingegangen werden wird, auch in den echten Dysenteriefällen der bakteriologische Nachweis häufig nicht gelingt. Andererseits werden aber auch Stimmen, wie die von Handmann (58), laut, die sich mit den klinischen Erscheinungen zur Stellung der Diagnose nicht begnügen wollen und großen Wert auf die bakteriologische Stuhluntersuchung bei Ruhr und Ruhrverdacht legen, besonders auch deshalb, weil die Prognose von dem bakteriologischen Befund abhängig sei.

Der Verlauf der Ruhr ist ein recht verschiedener, was sich hauptsächlich durch die Verschiedenartigkeit der Erreger erklärt. Es werden Epidemien beschrieben, bei denen die Krankheit außerordentlich leicht auftrat und Todesfälle nur ganz ausnahmsweise vorkamen, während andererseits auch recht schwere Epidemien bekannt geworden sind. Referent (235) selbst verfügt über Beobachtungen aus Ostpreußen während der Kriegsjahre, nach denen die Ruhrerkrankungen in der Zivilbevölkerung außerordentlich schwer verliefen und eine Mortalität von 25% bei oft stürmischem, in wenigen Tagen zum Tode führenden Verlauf festzustellen war.

Über einen im allgemeinen recht leichten und schnellen Verlauf der Ruhr, und zwar unter Heeresangehörigen in Heimatlazaretten berichten u. a. Soldin (236), Rumpel (201).

Dabei stellt Soldin fest, daß die leichten Fälle sich nie in die schwere Form umwandeln und daß die Heilung um so langsamer erfolgt, je länger die Patienten sich herumschleppen und im Felde bleiben. Dagegen waren einige Fälle von vornherein schwerster Art, so daß sie schon bei der Aufnahme vom Tode gezeichnet schienen. Im ganzen betrug die Mortalität bei Soldin nur wenig über 1%. Auch Rumpel beobachtete einen schnellen und leichten Verlauf derart, daß durch einfache Bettruhe die Durchfälle schon nach 1—2 Tagen verschwanden. Nach Kruse (130) ist der wenigstens bei den Deutschen beobachtete leichte Verlauf der Krankheit darauf zurückzuführen, daß sie vorwiegend als Pseudodysenterie vorgekommen ist. Auch Matthes (159) beobachtete das gehäufte Auftreten von klinisch als Ruhr zu bezeichnenden und später, wenn auch nicht immer bakteriologisch identifizierten Erkrankungen mit recht leichtem Verlauf und einer Mortalität von höchstens 0,5%. Über eine Reihe leichter Ruhrfälle, die nach dem bakteriologischen Ergebnis zum Typus Flexner gehörten, berichtet Kittsteiner (117). Eine höhere Mortalität, nämlich 5%, stellte Bittorf (19) bei seinem Material in einem Lazarett fest, das aus echten und Pseudo-Dysenterie-Fällen bestand. Über auffallend schwer verlaufende Ruhr vom Typus Flexner und Y bei Kindern berichtet Hotzen (96); die Mortalität betrug fast 44%, wobei der ungünstige Ausgang häufig auf begleitende Erkrankungen zurückzuführen war. Eine der seltener vorkommenden Dysenterie-Milchepidemien beschreibt Lorenz (147). Es handelte sich um einen in einem Waisenhaus plötzlich unter den Zeichen einer typischen Nahrungsmittelvergiftung ausgebrochene Epidemie. Dem Typus nach waren es Y-Bazillen.

Den durch Shiga-Kruse bedingten Ruhrfällen wird im allgemeinen ein schwerer Verlauf zugeschrieben, wie verschiedentliche Beobachtungen dartun, so von Adelheim (2), Quadflieg (188), Schütz (219), Groß (84), Schittenhelm (212). Von diesen Autoren berichtet Quadflieg über eine größere Epidemie, die im Jahre 1916 in einem Kreise des westfälischen Industrie-

bezirks vorkam (mit 11% Sterblichkeit). Die leichten ambulanten Fälle sind von besonderer Bedeutung für die Verbreitung. Die Shiga-Kruse-Bazillen konnten bei einer von Vollmer (265) beschriebenen Epidemie fast ausschließlich als die Erreger festgestellt werden. Hier wie auch bei anderen Epidemien in der Heimat konnte nachgewiesen werden, daß Urlauber aus dem Felde und russisch-polnische Arbeiter die Krankheit eingeschleppt hatten. Daß gelegentlich aber auch die Shiga-Kruse-Ruhr außerordentlich leicht verlaufen kann, lehrt die Mitteilung von v. Friedrich (69), der eine Ruhrepidemie von diesem Typus bei 33 Landsturmännern beobachtete, die sämtlich geheilt wurden. Daß solche Fälle, bei denen Ruhrbakterien auch außerhalb des Darms gefunden werden, einen schweren Verlauf nehmen, schließt Nowicki (172) aus einigen Beobachtungen. Über 2 Fälle toxischer Ruhr bei kleinen Kindern berichtet Sachs (204); die Krankheit verlief tödlich unter dem Bilde einer Vergiftung mit Reizerscheinungen des Nervensystems.

Daß die galizische Ruhr ätiologisch noch ungeklärt blieb, geht aus den Mitteilungen von Dorendorf und Kolle (51) hervor, die während des Sommerfeldzugs in Galizien und Russisch-Polen viele Ruhrerkrankungen meist leichter Form und im ganzen mit niedriger Sterblichkeit beobachteten und keinen der bisher bekannten Ruhrerreger finden konnten.

Der Krieg machte uns auch mit der sonst nur selten bei uns beobachteten Amöbenruhr näher bekannt. Mayer (160) stellte im Hamburger Tropeninstitut genauere Forschungen über die Beobachtungen der Amöbenruhr im Kriege an. Hage (85) stellte Untersuchungen an 11 Fällen von Amöbenruhr an, die zum größten Teil aus Ostasien stammten. Bei 6 Fällen handelte es sich um Zysten Träger, deren Auffindung recht wichtig ist, da sie bei der Weiterverbreitung eine große Rolle spielen. Cecikas (36) berichtet über solche Fälle in Griechenland und stellt fest, daß sie akut in der heißen Jahreszeit, außerhalb des ständigen Wohnsitzes und unter besonderen Umständen entstanden. Über 9 Fälle dieser Ruhrart, die in Pola vorkamen, berichtet Löw (140). Die Krankheit unterschied sich von der bazillären Ruhr durch die lange Dauer des ersten Anfalles und den chronisch rezidivierenden Verlauf. Daß Amöbenruhr gleichzeitig mit bazillärer Ruhr (Shiga-Kruse- oder Flexner- oder Y-Ruhr) vorkommt, beobachteten Fischer und Dold (58) in Shanghai bei 7 Fällen.

Nicht selten scheint Ruhr kombiniert mit Typhus vorzukommen, wie die Beobachtungen von Galambos (73) ergeben. Die Prognose war bei denjenigen Fällen ungünstiger, bei denen Ruhr und Typhus gleichzeitig oder Ruhr nach überstandenen Typhus, günstiger bei solchen Fällen, bei denen Typhus nach überstandener Ruhr vorkommt. Auch v. Starck (239) hat öfter festgestellt, daß Ruhr und Typhus nebeneinander vorkommen.

Die Bakteriologie nimmt einen breiten Raum in der neueren Ruhr-Literatur ein. Hier soll nur in aller Kürze das Wichtigste daraus Erwähnung finden.

Es herrscht durchaus keine Übereinstimmung in der Beurteilung der bakteriologischen Ergebnisse zur Stellung der Ruhrdiagnose. Zu denjenigen, die überwiegend Fehlergebnisse beobachtet haben, gehören Singer (231) (80% negativ), v. Starck (239), Barrenscheen (15), der aber doch bei frühzeitiger Untersuchung unter günstigen äußeren Verhältnissen wertvolle Aufschlüsse von der bakteriologischen Untersuchung erwartet, Sluka und Strisower (234)

(20% von 3000 klinisch als Ruhr erkannten Fällen positiv), U m b e r und F r i e d e - m a n n (258), die aber doch ein Ansteigen der positiven Befunde (früher 5—11, jetzt 20—25%) feststellen, und C z a p l e w s k i (42). Die Seltenheit der positiven bakteriologischen Untersuchungsbefunde im Stuhl erklärt sich nach S t e r n - b e r g (244) mit den Schwierigkeiten der Methodik, außerdem aber auch damit, daß die Fälle von Ruhrverdacht verschiedene Krankheitsprozesse umfassen (Paratyphus u. a.). S t r e m p e l (248) sieht die Ursache für den geringen Prozentsatz des Ruhrbazillennachweises in der Bakterizidie der blutigen Stühle und deren saurer Reaktion. Dagegen erklärt S e l i g m a n n (222), daß es ihm gelang, aus dem Stuhl Ruhrkranker den Erreger in der ersten Krankheitswoche in 70, in der zweiten Woche noch in 53% zu finden. Hierbei handelte es sich zumeist um den „echten“ (Shiga - Kruse) Ruhrbazillus. Nach E g a n, K l e m p e r e r und S t r i s o w e r (54) wurden bei 260 Ruhrfällen in 59,5% Dysenteriebazillen, in 21% spezifische Agglutination festgestellt. H a m b u r g e r (87) zeigt an einem großen Material, daß es unter günstigen Umständen fast stets bei frischen Erkrankungen gelingt, die Dysenteriebazillen nachzuweisen. Ebenso ist nach B r e i n l (31) der Ruhrbazillus meist leicht zu finden, wenn das durch Darmspülung gewonnene Material schnell am Krankenbett verarbeitet wird. Auch Q u a d f l i e g (188) war es meist möglich, die Erreger (Shiga - Kruse) im Stuhl aufzufinden, sofern es sich um frische, unbehandelte Fälle handelte. Bei der großen Mannheimer Ruhrepidemie im Jahre 1917 gelang es nach L a u b e r (134) in 42% bakteriologisch die Diagnose zu sichern (meist Shiga - Kruse). Jedoch ist es nötig, das zu versendende Material kühl zu verpacken und, wenn es nicht schnell verarbeitet wird, im Eisschrank aufzubewahren. Auch bei Ruhrleichen gelingt es nach S i k l (227) in den meisten Fällen aus der erkrankten Darm- schleimhaut Ruhrbazillen zu züchten. Daß der Nachweis der Bazillen im Stuhl technisch ohne Schwierigkeit ist, betont S c h ü t z (219). Die Schwierigkeiten beginnen, wenn es sich um die Benennung der einzelnen Ruhrstämme handelt, von denen Kruse 8 Unterabteilungen kennt.

Über das Vorkommen der Ruhrbazillen außerhalb des Darms, nämlich im Urin und im Blut, liegen einige Beobachtungen vor. G h o n und R o m a n (77) konnten in einer Reihe von Fällen, sowohl klinisch deutlichen als auch unklaren, die Bazillen im Blut und Harn nachweisen; dasselbe wird von F r ä n k e l (61) angegeben. A r n h e i m (9) gelang dieser Nachweis nur im Urin, nicht im Blut. In allen diesen Fällen handelte es sich um den giftarmen Typus (Flexner bzw. Y, die von Arnheim als identisch angesehen werden).

Der Wert und die Bedeutung der Agglutinationsprobe bei Ruhr wird im allgemeinen anerkannt, wenigstens unter bestimmten Voraussetzungen. S a - l u s (207) ist einer der wenigen Autoren, der die Agglutinationsverhältnisse überhaupt nicht für ausschlaggebend ansieht. Auch A r n h e i m schlägt die diagnostische Brauchbarkeit des Ruhr-Widals noch sehr gering an. Ebenso hat nach S c h ü t z der positive Ruhr-Widal für die Diagnose keine große Bedeutung. Nach J a c k i (101) wird die Agglutination beim Säugling oft erst in der vierten Woche positiv. Er beobachtete klinisch sichere Ruhrfälle ohne Agglutination, aber auch einwandfrei nicht ruhrkranke Säuglinge mit positiver Agglutination. M a r m a n n (152) will wenigstens bei zweifelhaften Fällen der serologischen Untersuchung, namentlich bei Wiederholungen, einen diagnostischen Wert nicht ohne weiteres absprechen, mahnt aber zur Vorsicht bei der Verwertung.

Nach Seligmann und Cossmann (224) ist die Y-Flexner-Agglutination nicht, wohl aber die Shiga-Kruse-Agglutination verwertbar; letztere tritt aber nicht vor dem 15. Tage auf, kann aber auch später noch fehlen. Strauß (247) geht in der Bewertung der Serodiagnostik weiter, indem er zeigt, daß es erst auf diese Weise in einzelnen Fällen, namentlich bei chronischen Fällen, gelingt, den Nachweis der Krankheit zu führen. Auch nach Stempel ist die Widalsche Reaktion bei richtiger Technik und Beurteilung für die Ruhrdiagnose sehr brauchbar. Barrenscheen (15) bewertet die Agglutination weit höher als die bakteriologische Stuhluntersuchung: gegenüber 14% bakteriologisch positiven Ergebnissen erzielte er 56% durch Agglutination nachweisbare Fälle bei klinisch festgestellten Ruhrerkrankungen. Ebenso halten Cafasso und Löw (33) die Agglutinationsprüfung zur Ergänzung der bakteriologischen Stuhluntersuchung für sehr wertvoll, außerdem nach Ablauf des akuten Stadiums oft von ausschlaggebender Wichtigkeit. Simon (230) konnte in über 81% klinischer Ruhrfälle eine positive Agglutination feststellen, wobei nur grobflockige, mit bloßem Auge erkennbare Agglutination galt. Nach Hamburger (86) gelingt es sogar in 90% durch den Ruhrwidal die bakteriologische Ätiologie klarzustellen. Von Schiemann (210), Jacobitz (102), Friedemann und Steinbock (68), Dünner (53) wird auf eine neue Form der Widalschen Reaktion, die grobklumpige Agglutination, aufmerksam gemacht und ihr eine erhöhte Bedeutung zur Diagnosenstellung zugesprochen. Daß diese Reaktion gerade bei der Shiga-Kruse-Ruhr wohl verwertbar sei, betonen Friedemann und Steinbock; sie konnten bei ihren 335 Fällen nur in 11% durch bakteriologischen Befund, aber in 77% durch Agglutination die Diagnose stellen.

Auf eine nicht selten zu beobachtende Mitagglutination für Typhus bei der Y-Ruhr macht Soldin (237) aufmerksam; diese Erscheinung war nicht lediglich auf vorangegangene Typhusschutzimpfungen zu beziehen.

Hinsichtlich der Bekämpfungsmaßnahmen wird neben den üblichen Isolierungs- und Desinfektionsvorschriften, auf deren Bedeutung u. a. Mayerhofer und v. Reuß (161), ferner Lämpe (132), Grober (83), Koch (120) hinweisen, ein besonderer Wert auf die Sorge für einwandfreies Wasser und Vermeidung von rohem Obst und roher Milch (Hirsch (94), Koch) gelegt. Daß die Ruhr durch den Genuß roh genossener Speisen (Salat, Obst) ausgelöst wird, schließt Schelble (209) aus dem Umstand, daß die große Masse der Säuglinge von der Krankheit verschont blieb und die Seuche in den Sommer- und Herbstmonaten auftritt. Speziell für die Verhältnisse während des Krieges wird von verschiedenen Autoren, wie Schürmann (217), Kathe (108), Rodenacker darauf aufmerksam gemacht, daß zu den wichtigsten prophylaktischen Maßnahmen die Bekämpfung der Fliegenplage und damit die Einrichtung fliegensicherer Latrinen gehört. Schürmann stellte durch Versuche selbst fest, daß die Fliegen Ruhrbazillen übertragen. Er hat auch eine fliegensichere Latrine konstruiert, die sich bewährte. Auch Stempel tritt für eine energische Bekämpfung der Fliegen und ihre Brut als eine wichtige Maßregel zur Bekämpfung der Ruhr ein. Ferner wird von Fürst (71), gleichfalls mit Rücksicht auf die Kriegsverhältnisse, eine bakteriologische Kontrolle in Form von systematischen Durchuntersuchungen der Truppen während des Winters für besonders wertvoll gehalten. Auf die prophylaktische Ausfindigmachung der Bazillen-

träger und Beandlung dieser während der ruhrfreien Monate legt v. Starck (239) besonderen Wert.

Neben diesen allgemeineren Maßnahmen spielt die Schutzimpfung neuerdings eine, wie es scheint, immer größer werdende Rolle. Während in der ersten Zeit der Kriegsjahre noch eine gewisse Unsicherheit und Skepsis gegenüber der Schutzimpfung bei Ruhr herrschte, wie die Angaben von Kruse, Löwy u. a. erkennen lassen, wurden dann immer mehr Stimmen laut, die teils von der Wirksamkeit der prophylaktischen Ruhrimpfungen überzeugt waren, teils auch genauere Feststellungen über den Impfschutz machen konnten. In den allerletzten Jahren äußerte sich skeptisch, soweit aus der vom Berichterstatter durchgesehenen Literatur hervorgeht, nur noch Hoffmann. Die günstigen Erfolge der Schutzimpfungen mehrten sich offenbar, seit Boehncke den polyvalenten Impfstoff (*Dysbacta*, Boehncke) angegeben hat und dieser Impfstoff zunächst im Feldheere, dann aber auch in der Heimat in zahllosen Fällen Verwendung gefunden hat. Boehncke selbst und mit ihm Hamburger, Schelenz und Elkeles (21, 22) stellten fest, daß der Impfstoff *Dysbacta* gut vertragen wird, höchst selten Störungen erheblicherer Art hervorruft. Die erwarteten guten Erfolge wurden dann weiter bestätigt von Sachs - Enke (205), Steuernagel (246), Bürgers (28) (der eine Mortalität bei Nichtgeimpften von 1,9% gegenüber 0% bei Geimpften feststellte), Bischoff (18), Csernel (39) und Fabinyi (40) (die die gute Wirkung in einer Irrenanstalt erprobten), Kalle (102), Steiner (241) (der in Kurland günstige Erfolge erzielte), Paetsch (177) (der bei Nichtgeimpften 4,3, bei Geimpften 0% Mortalität feststellte), Hever und Lucksch (92), die gelegentlich einer großen Epidemie in Mähren gute Erfolge erlebten und geneigt sind, die Abnahme der Ruhr während des zweiten und dritten Kriegsjahrs auf die Einführung der Schutzimpfungen zurückzuführen.

Die Dauer des Impfschutzes wird auf $2\frac{1}{2}$ Monate [Kalle (107)] bis 3 Monate [Adelheim (2), Boehncke und Elkeles (22)] angegeben.

Nach Salomon (206) hat sich in Japan die Schutzimpfung mit einem Gemisch von abgetöteten Agarkulturen mit Dysenterie-Serum sehr wirksam gezeigt. Lucksch (148) empfiehlt gegen den Typus Flexner und Y polyvalenten Impfstoff, gegen den Typus Shiga-Kruse aber Toxin-Antitoxingemische zu verwenden. Aus einer Zusammenstellung über den Wert der Schutzimpfung auf Grund von Mitteilungen zahlreicher Berichterstatter ergibt sich, daß 40 Berichterstatter nach Erfahrungen an 83 000 Geimpften den Schutzwert bejahen, 50 Berichterstatter nach Erfahrungen an 93 000 Personen die Impfung in weitestem Maßstabe empfehlen und nur 3 Beobachter nach Impfungen von zusammen kaum 1000 Personen sich von einer besonderen Schutzwirkung nicht überzeugen konnten (Boehncke und Elkeles).

Literatur.

1. Abel und Löffler, Eine Ruhrepidemie von explosionsartigem Charakter, hervorgerufen durch ein infiziertes Nahrungsmittel. Zeitschr. f. Hyg. 87, Heft 3.
2. Adelheim, Ruhrbegriff. Brauers Beitr. Infekt. 7, Heft 3 u. 4.
3. — Die Fleckfieberepidemie in Riga im Jahre 1919 unter der Bolschewistenherrschaft. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 39.
4. Albu, Die Darmerkrankungen des diesjährigen Sommers. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 43.
5. Am Ende, Fürsorge der Gemeinden gegen Seuchen im Kriege. Hyg. Rundschau 1914, Nr. 21.
6. — Fürsorge der Gemeinden gegen Seuchen im Kriege. Zentralbl. f. inn. Med. 1915, Nr. 19.
7. Anders, Spezifität der Weil-Felix-Reaktion. Zeitschr. f. Hyg. 86, Heft 2.
8. Arneht, Über Fleckfieber und Entlausung. Berl. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 44.
9. Arnheim, Über die Ruhrbazillen des giftarmen Typus. Berl. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 35.
10. — Über den mutmaßlichen Erreger des Fleckfiebers. Dtsch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 36.
11. Aronson, Eine neue Methode der bakteriologischen Choleradiagnose. Dtsch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 35 u. 37.
12. Arzt, Über Cholera und Choleravakzination. Wien. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 50.
13. Baerthlein und Gildemeister, Cholera-Elektivnährböden. Zentralbl. f. Bakteriologie 76, Heft 7.
14. Baerthlein und Grünbaum; Über Seuchenbekämpfung, insbesondere der Cholera-bekämpfung. Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 12.
15. Barrenscheen, Bakteriologische und klinische Erfahrungen über die Ruhr auf dem östlichen Kriegsschauplatz. Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. u. z. Immunitätsforschung. 5, Heft 3.
16. Becker, Zur Pockendiagnose. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 39.
17. Bien, Zum Gebrauche des Alkohol-Fleckfieber-Diagnostikums mit *Bac. typhi exanthematici* Weil-Felix und zur Erklärung der Reaktion. Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 5.
18. Bischoff, Erfahrungen mit dem Ruhrimpfstoff *Dysbakta-Boehnecke* bei der Ruhrbekämpfung im Felde. Dtsch. militärärztl. Zeitschr. 1918, Nr. 11 u. 12.
19. Bittorf, Klinische Beobachtungen bei einer Ruhrepidemie. Brauers Beitr. Infekt. 7, Heft 3 u. 4.
20. Blaschko, Zur Prophylaxe des Flecktyphus. Dtsch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 1.
21. Boehnecke, Hamburger und Schelenz, Ruhrimpfstoff in vivo und vitro. Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 6.
22. Boehnecke und Elkeles, Ruhrschutzimpfungen mit *Dysbakta*. Zeitschr. f. Medizinalbeamte 1918, Nr. 10.
23. Bofinger, Bericht über eine Choleraepidemie in C. und ihre Bekämpfung. Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 48.
24. Boral, Zur Differentialdiagnostik und Prophylaxe des Flecktyphus. Wien. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 24.
25. Böttcher, Die bakteriologische Choleradiagnose, unter besonderer Berücksichtigung der von Aronson und Lange neuerdings angegebenen Choleranährböden. Dtsch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 44.
26. Buirid und Arzt, Über Cholera asiatica. Wien. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 50.
27. — — Über Cholerenschutzimpfung. Wien. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 7.
28. Bürgers, Über Schutzimpfung. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 17.
29. Brandenburg, Verhütung der übertragbaren Krankheiten im Heere. Med. Klinik 1914, Nr. 34.
30. Brauer, Die Erkennung und Verhütung des Flecktyphus und Rückfallfiebers. Nebst Vorschriften zur Bekämpfung der Läuseplage bei der Truppe von *Mal-dovan*. Würzburg 1915, Curt Kabitzsch.
31. Breinl, Zur Frage der bakteriologischen Ruhrdiagnose. Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 22.

32. Brohn, Fleckfieber ohne Exanthem. Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 43.
33. Cafasso und Löw, Brauchbarkeit der Agglutinprüfung für die Diagnostik der Ruhr. Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 26.
34. Caucik, Das Vorkommen der Weil-Felixschen Reaktion bei Fleckfieber vom Balkankriegsschauplatz. Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 49.
35. Cayet, Beitrag zur Differentialdiagnose des Rückfallfiebers. Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 40.
36. Cecikas, Verlauf der Amöbendysenterie in Griechenland. Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 32.
37. Celarek, Über die unter der Zivilbevölkerung Lublins im Jahre 1915/16 herrschende Fleckfieberepidemie und ihre Bekämpfung. Öffentl. Gesundheitspfl. 1917, Nr. 11.
38. Chiari, Klinik des Fleckfiebers. Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 18.
39. Csernel, Dysenterieschutzimpfung mit Serovakzine. Zeitschr. f. Hyg. **91**, Heft 1.
40. Csernel und Fabinyi, Schutzimpfungen gegen Dysenterie bei einer Irrenanstalts-epidemie. Wien. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 22.
41. Curtius, Fleckfieber. Zeitschr. f. Medizinalbeamte 1915, Nr. 7.
42. Czaplewski, Über Ruhr. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 43.
43. von Darányi, Unzulänglichkeit der Beobachtungsdauer bei Cholera. Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 2.
44. Deneke, Seuchenbekämpfung im Kriege. Zeitschr. f. Medizinalbeamte 1915, Nr. 18.
45. Denislic, Über Flecktyphus. Wien. med. Wochenschr. 1915, Nr. 42.
46. Detre, Über Flecktyphus. Wien. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 39.
47. — Bekämpfung der Choleraepidemie im provisorischen Kriegsgefangenenlager zu K. S. Wien. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 40.
48. Dietrich, Beiträge zur Weil-Felixschen Reaktion bei Fleckfieber. Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 51.
49. Dietsch, Die künstliche Stauung als diagnostisches und differentialdiagnostisches Hilfsmittel beim Fleckfieber. Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 36.
50. Döllner, Seuchenbekämpfung in Russisch-Polen. Zeitschr. f. Medizinalbeamte 1915, Nr. 23.
51. Dorendorf und Kollé, Klinische und bakteriologische Beobachtungen über Ruhr während des Sommerfeldzugs einer Armee in Galizien und Russisch-Polen. Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 19.
52. Dreyfus, Cholera. Therap. Monatsh. 1915, Nr. 10.
53. Dünner, Die Agglutination bei Ruhr und ruhrartigen Erkrankungen. Berl. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 40.
54. Egan, Klemperer, Strisower, Klinik und Pathogenese der Ruhr. Zeitschr. f. exp. Pathol. und Therap. **21**, Heft 2.
55. Erdheim und Schopper, Cholerabekämpfung. Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 25.
56. Fejes, Klinische Formen des Rückfallfiebers. Berl. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 41.
57. Felix, Die Serodiagnostik des Fleckfiebers. Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 28.
58. Fischer und Dold, Gleichzeitige Infektion mit Dysenteriebazillen und Dysenterieamöben. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 40.
59. Flügge, Schutzkleidung gegen Flecktyphusübertragung. Med. Klin. 1915, Nr. 15.
60. Fonyo, Epidemiologie und Prophylaxe des Fleckfiebers. Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 42—44.
61. Fränkel, E., Untersuchungen über Pseudodysenterie (Y. Ruhr). Dtsch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 40.
62. Fraenkel, G., Zur Epidemiologie des Fleckfiebers. Berl. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 25.
63. — Zur Fleckfieberdiagnose. Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 24.
64. Frankl und Wengraf, Über die Choleraepidemie in Brcka Juni bis Juli 1915. Wien. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 49.
65. Friedberger, Ätiologie des Fleckfiebers. Berl. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 32.
66. Friedberger und Pfeiffer, Lehrbuch der Mikrobiologie. Jena 1919, Verlag von Gust. Fischer.
67. Friedemann und Gins, Experimentelle Untersuchungen über die Übertragung der Pocken. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 37.

68. Friedemann und Steinboeck, Zur Ätiologie der Ruhr. Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 8.
69. v. Friedrich, Zur Epidemiologie der Shiga-Kruse-Dysenterie. Dtsch. med. Wochenschrift 1917, Nr. 51.
70. Frisch, Zur Verhütung der Infektion mit Flecktyphus. Wien. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 14.
71. Fürst, Bakteriologische Kontrolle bei der Bekämpfung der Ruhr. Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 21.
72. — Lentzsches Blutalkalitrockenpulver zur Bereitung von Choleranährböden in Feldlaboratorien. Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 8.
73. Galambos, Über das gleichzeitige Auftreten von Typhus abdominalis und Dysenterie. Wien. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 12.
74. Gergely, Untersuchungsergebnisse mit der Weil-Felixschen Fleckfieberagglutination. Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 40.
75. v. Gerlóczy und Vas, Über den differentialdiagnostischen Wert der Paulschen Variolareaktion. Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 16.
76. Ghon, Serodiagnose nach Weil-Felix. Mitt. d. dtsh.-östr. Staatsrates f. Volksgesundheit 1919, 6. Stück.
77. Ghon und Roman, Über Befunde von Bacterium dysenteriae Y im Blute und ihre Bedeutung. Wien. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 22/23.
78. Gildemeister und Baerthlein, Beitrag zur Cholerafrage. Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 21.
79. Gins, Pocken und Pockenimpfung im Lichte des dritten Kriegsjahres. Öffentl. Gesundheitspfl. 1917, Heft 7.
80. — Verbreitung der Pocken. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 24.
81. — Beobachtungen an Pockenfällen in Polen. Veröff. a. d. Geb. d. Medizinalverwaltung. 6, Heft 1.
82. — Erfahrungen mit der experimentellen Pockendiagnose nach Paul. Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 37.
83. Grober, Zur Klinik der Bazillenruhr. Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 40.
84. Groß, Untersuchungen über die Bazillenruhr. Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 24.
85. Hage, Über die Diagnose der Amöbenruhr. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 25.
86. Hamburger, Ruhr. Zeitschr. f. klin. Med. 28, Heft 5 u. 6.
87. — Untersuchungen über Ruhr. Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 23.
88. Handmann, Zur Diagnose und Therapie der Bazillenruhr. Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 30.
89. Hartmann, Zur Behandlung und Ansteckungsverhütung des Flecktyphus. Dtsch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 29.
90. Hesse, Die Pockenerkrankungen in Detmold im Frühjahr 1914. Dtsch. med. Wochenschrift 1915, Nr. 46.
91. — Rückfallfieber in unseren Heimatlazaretten. Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 13.
92. Hever und Lucksch, Ruhrschutzimpfung. Wien. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 42.
93. Hilgers, Vierjährige Erfahrungen über die Ruhr im Felde bei einem Truppenteil im Westen. Öff. Gesundheitspfl. 1920, Heft 5.
94. Hirsch, Über Ruhr und ihre Behandlung im Felde. Dtsch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 40.
95. Hoppe-Seyler, Cholera. Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 15.
96. Hotzen, Klinische und bakteriologische Beobachtungen über Ruhr im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk. 89, Heft 2.
97. Hübener, Weilsche Krankheit, Rückfallfieber biliöses Typhoid. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 40.
98. Hübner und v. Glinski, Zur Diagnose des Fleckfiebers an der Leiche mit Daten über die Sterblichkeitsverhältnisse des polnischen Flecktyphus. Veröff. a. d. Geb. d. Medizinalverw. 8, Heft 10.
99. Hueppe, Über Entstehung und Ausbreitung der Kriegsseuchen. Berl. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 7 u. 8.

100. Huntemüller, Cholera an der Sinaifront 1917. Zeitschr. f. Hyg. **89**, Heft 3.
101. Jacki, Elisabeth, Shiga-Kruse-Epidemie in Heidelberg. Monatsschr. f. Kinderheilk. 1920, Nr. 4.
102. Jacobitz, Über Ruhrbazillenagglutination. Berl. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 26.
103. — Beobachtungen über Fleckfieber und über die Weil-Felixsche Reaktion. Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 49.
104. Jürgens, Epidemiologische Beobachtungen über Pocken. Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 14.
105. — Fleckfieberbekämpfung. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 51.
106. — Rückfallfieber. Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 19.
107. Kalle, Beitrag zur Ruhrschutzimpfung. Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 24.
108. Kathe, Zur Ruhrfrage. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 18.
109. — Pocken ohne Pockenausschlag. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 48.
110. Kaup, Über den Wert der Choleraschutzimpfung im Felde. Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 11.
111. — Wert und Wirkungsdauer der Choleraschutzimpfung. Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 30.
112. Kersten, Choleraepidemie. Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 21.
113. Kindborg, Zur Klinik und Bakteriologie der Ruhr. Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 18.
114. Kindler Beitrag zum Auftreten der Pocken. Zeitschr. f. Medizinalbeamte 1916, Nr. 16.
115. Kirstein, Das Fleckfieber und seine Bekämpfung. Veröff. a. d. Geb. d. Medizinalverw. 1915, 4, Heft 9.
116. Kißkalt, Das jahreszeitliche Auftreten der Kriegsseuchen. Dtsch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 20.
117. Kittsteiner, Erfahrungen über leichte Ruhrfälle. Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 51.
118. Klaholt, Zur Paulschen Pockendiagnose. Zeitschr. f. Medizinalbeamte 1918, Nr. 1.
119. Knopf, Verlauf der Choleraerkrankungen im Gefangenenlager X. Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 33.
120. Koch, Zur Epidemiologie und Bekämpfung der Ruhrerkrankungen im Felde. Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 7.
121. — Die Beziehungen des Rückfallfiebers zur Febris quintana s. Wolhynica. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 45.
122. — Zur Übertragung des Erregers des europäischen Rückfallfiebers (Febris recurrens) durch die Kleiderlaus. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 34.
123. Koch und Lippmann, Klinische Beobachtungen über Rückfallfieber. Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. u. z. Immunitätsforsch. **6**, Heft 3 u. 4.
124. Köhlich und Otto, Vergleichende Untersuchungen und Versuche mit einigen Cholera-Elektivnährböden. Ein neuer Elektivnährboden. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1915, **80**, Heft 3.
125. Kollert und Finger, Fleckfieberstudien. Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. u. z. Immunitätsforsch. **6**, Heft 1 u. 2.
126. König, Saehrendt, Bruns, Epidemiologische und serologische Beobachtungen bei einigen in Deutschland aufgetretenen Erkrankungen an Fleckfieber. Veröff. a. d. Geb. d. Medizinalverw. **8**, Heft 8.
127. Kramer, Weil-Felix-Reaktion. Tijdschr. v. Geneesk. 22. März 1919 (n. Ref.).
128. — Flecktyphus. Tijdschr. v. Geneesk. 7. Februar u. 13. März 1920 (n. Ref.).
129. Kraus, Zur Frage der persönlichen Prophylaxe gegen Typhus exanthematicus. Wien. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 12.
130. Kruse, Die Ruhr im Krieg und Frieden. Dtsch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 36.
131. Külz, Pathologie und Therapie des Rückfallfiebers. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1917, Nr. 11 u. 12.
132. Lämpe, Ruhrepidemie in Dresden im Sommer 1917. Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 17.
133. Lange, Neuer Choleranährboden. Zeitschr. f. Hyg. **81**, Heft 1.
134. Lauber, Ilse, Bakteriologische Untersuchungsergebnisse der Mannheimer Ruhr-epidemie, Juli bis November 1917. Zentralbl. f. Bakteriol. **84**, Heft 3.

135. Lentz, Die Seuchenbekämpfung in Preußen während des Krieges und ihr Ergebnis bis Ende 1915. Veröff. a. d. Geb. d. Medizinalverw. 1916, 6, Heft 3.
136. Levy, Fr., Über Fleckfieber. Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. u. z. Immunitätsforsch. 4, Heft 4.
137. — Beobachtungen über Rückfallfieber. Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 37.
138. Lindner, Zur Epidemiologie und Klinik des Flecktyphus. Wien. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 12.
139. Lipschütz, Zur Kenntnis der Klinik des Flecktyphus nach Beobachtungen an der Przemysler Epidemie im Frühjahr 1915. Wien. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 32.
140. Löw, Amöbenenteritis im Küstengebiet der Adria. Wien. med. Wochenschr. 1917, Nr. 9.
141. Löwy, Experimentelle und klinische Beiträge zum Fleckfieber. Wien. klin. Wochenschrift 1919, Nr. 18.
142. — Atypische Fleckfiebererkrankungen. Wien. med. Wochenschr. 1919, Nr. 49.
143. — Febris recurrens. Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 15.
144. — Zur Klinik und Theorie des Rückfallfiebers. Med. Klinik 1918, Nr. 3.
145. Loewenthal, Kriegsseuchen und ihre Bekämpfung. Die Hygiene 1914, Heft 14.
146. Lorenz, Fleckfieberbekämpfung in Rumänien. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1919, Nr. 9.
147. — Dysenterie-Milchepidemie. Zeitschr. f. Hyg. 90, Heft 3.
148. Lucksch, Schutzimpfungen gegen Bazillenruhr. Wien. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 25.
149. Magnus - Levy, Choleraepidemie des Herbstes 1918 in Berlin. Berl. klin. Wochenschrift 1918, Nr. 49.
150. Marcovich, Bemerkungen über Flecktyphus. Wien. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 51.
151. Margolis, Rückfallfieber. Brauers Beitr. Infekt. 7, Heft 3 u. 4.
152. Marmann, Einige bakteriologische Beobachtungen bei Ruhrerkrankungen. Hyg. Rundschau 1917, Nr. 9.
153. Martini, Choleraaussichten und Verhütungsmaßnahmen. Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 5.
154. — Fleckfiebersterblichkeit einer christlichen und jüdischen Bevölkerung. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 47.
155. — Das von Osten drohende Fleckfieber. Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 1.
156. — Gegen Fleckfieber einschleppungen über östliche Grenzbahnhöfe. Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 19.
157. — Impfungen gegen Fleckfieber. Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 24.
158. — Mischinfektion mit Rückfallfieber und Fleckfieber. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1918, Nr. 23 u. 24.
159. Matthes, Zur Klinik der Bazillenruhr. Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 45.
160. Mayer, Amöbenruhr. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1919, Nr. 10.
161. Mayerhofer und v. Reuß, Epidemiologische und klinische Beiträge aus der abgelaufenen Ruhrepidemie des Sommers 1917 in Baden-Leesdorf. Med. Klinik 1918, Nr. 4.
162. Menzer, Über die Kriegsseuchen und die Bedeutung der Kontaktinfektion. Berl. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 48—51.
163. Möllers, Seuchenbekämpfung im Stellungskrieg. Dtsch. militärärztl. Zeitschr. 1916, Nr. 7 u. 8.
164. — Die Kriegsseuchen im Weltkriege. Berl. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 8.
165. Möllers und Wolff, Die bisher mit der Fleckfieberschutzimpfung gemachten Erfahrungen. Zeitschr. f. Hyg. 88, Heft 1.
166. — — Zur Frage der Fleckfieberschutzimpfung. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 18.
167. Mühlens und Stojanoff, Weil-Felix- und Gruber-Widal-Reaktion bei Fleckfieber. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1917, Nr. 15.
168. Müller, P. Th., Choleramassenuntersuchungen. Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 48.
169. Müller, Ottfr., Über Fleckfieber. Med. Korrespbl. d. Württ. ärztl. Landesvereins 1915, Nr. 29—31.
170. Nehr Korn, Tiefe Eiterungen nach Cholerenschutzimpfung. Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 14.

171. Neumann, Über die Cholerabekämpfung in Rumänien. Arch. f. Hyg. 1915, 84, Heft 1.
172. Nowicki, Ruhrfälle mit dem Nachweis des Erregers außerhalb des Darmtrakts. Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 52.
173. Ohly, Ruhr. Schweiz. Korrespbl. 1917, Nr. 37.
174. Otto, Massenuntersuchungen auf Choleraeinträger. Zentralbl. f. Bakteriologie, 76, Heft 5.
175. — Beobachtungen bei einer Fleckfieberepidemie. Dtsch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 45 u. 46.
176. Otto und Rothacker, Fleckfierschützimpfung. Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 3.
177. Paetsch, Erfahrungen mit den Bochnckeschen Ruhrimpfstoff Dysbakta. Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 15.
178. Papamarku, Choleraimmunität bei Schutzgeimpften. Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 13.
179. Paschen, Über den Wert der Revakzination bei der Pockenschutzimpfung. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 49.
180. — Vergleichende Untersuchungen von Varizellen, Variola, Scharlach, Masern und Röteln. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 24.
181. Perls, Frühdiagnose des Fleckfiebers. Therap. d. Gegenw. 1917, Nr. 11.
182. Petschacher, Eine Fleckfieberepidemie in russischer Kriegsgefangenschaft. Wien. med. Wochenschr. 1917, Nr. 49.
183. Petzholdt, Eine kleine Pockenepidemie. Zeitschr. f. Medizinalbeamte 1917, Nr. 12.
184. Pichler, Die Bedeutungslosigkeit des Brauerschen Radiergummizeichens. Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 27.
185. Plaut und Steiner, Weitere Erfahrungen bei Rekurrensinfektionen. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 40.
186. v. Prowazek, Ätiologische Untersuchungen über den Flecktyphus in Serbien 1913 und Hamburg 1914. Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. u. z. Immunitätsforsch. 4, Heft 1.
187. Prüssian, Über eine mit Neosalvarsan behandelte Rekurrens-Epidemie. Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 10.
188. Quadflieg, Ein Beitrag zur Bazillenruhr. Zeitschr. f. Medizinalbeamte 1917, Nr. 11.
189. — Ein Beitrag zur bakteriologischen Choleradiagnose. Zeitschr. f. Medizinalbeamte 1916, Nr. 2.
190. Rapmund, Zur Bekämpfung des Fleckfiebers. Zeitschr. f. Medizinalbeamte 1919, Nr. 4.
191. Rauch, Seuchenerfahrungen und Seuchentherapie im Feldzuge 1914. Berl. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 50.
192. Rehberg, Die Fleckfieberepidemie im Kriegsgefangenenlager Langensalza. Zeitschr. f. Medizinalbeamte 1915, Nr. 12.
193. Richter, K., Die Bekämpfung der Kriegsseuchen. Dtsch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 12.
194. Richter, M., Die Kriegsseuchenbekämpfung in unserer Armee. Der Militärarzt, Wien, 1915, Nr. 1.
195. Risel, Die Diagnose der Blattern. Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 38.
196. da Rocha - Lima, Untersuchungen über Fleckfieber. Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 39.
197. — Schutzimpfung gegen Fleckfieber. Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 52.
198. — Ätiologie des Fleckfiebers. Berl. Klinik 1919, Nr. 325.
199. — Die Übertragung des Rückfallfiebers und Fleckfiebers. Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 27.
200. Rosenthal, Zur Prophylaxe der Cholera. Med. Klinik 1914, Nr. 35.
201. Rumpel, Die Dysenterieerkrankungen der Kriegsverwundeten im Allgemeinen Krankenhaus Barmbeck. Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 6.
202. — Zur Ätiologie der Ödemkrankheiten in russischen Gefangenenlagern. Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 30.

203. Sachs, Beiträge zur Kenntnis des Rückfallfiebers. Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. u. z. Immunitätsforsch. **6**, Heft 3 u. 4.
204. — Toxische Ruhr im Kindesalter. Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 36.
205. Sachs - Enke, Ruhrschutzimpfung mit Dysbakta Boehncke. Med. Klinik 1918, Nr. 13.
206. Salomon, Pathologie und Therapie der Ruhr. Wien. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 1.
207. Salus, Zur bakteriologischen Dysenteriediagnose. Wien. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 41.
208. Savas, Über die Choleraschutzimpfungen in Griechenland. Wien. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 30.
209. Schelble, Klinisches über Ruhr bei Kindern. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 29.
210. Schiemann, Über Schwierigkeiten bei der serologischen Diagnose der Shiga-Kruse-Ruhr und über Modifikationen der Technik der Agglutination. Berl. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 39.
211. Schilling, Biologie der Kleiderlaus. Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 32.
212. Schittenhelm, Bazilläre Ruhr und spezifische Behandlung. Münch. med. Wochenschrift 1918, Nr. 18.
213. Schmitz, Über einzeitige Immunisierung mit Typhus- und Choleraimpfstoff (Mischimpfstoff). Berl. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 22.
214. Schöne, Fleckfierepidemie. Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 36.
215. Schreiber, Zur Diagnose der Pocken und zur Bewertung ihres biologischen Nachweises. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 16.
216. Schürer und Stern, Serologische Diagnose des Fleckfiebers. Münch. med. Wochenschrift 1917, Nr. 27.
217. Schürmann, Übertragung der Ruhr durch Fliegen und fliegensichere Latrinen. Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 32.
218. — und Fellner, Zur bakteriologischen Choleraidiagnose. Dtsch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 40.
219. Schütz, Zur bakteriologischen Diagnose und Epidemiologie der Ruhr. Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 15.
220. Schwarzkopf, Bedeutung der Weil-Felixschen Reaktion. Wien. med. Wochenschr. 1917, Nr. 43.
221. Seiffert und Bamberger, Elektive Choleraerhöbden. Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 15.
222. Seligmann, Zur Bakteriologie der Ruhr im Kriege. Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 2.
223. — Epidemiologie der Berliner Cholerafälle 1918. Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 49.
224. — und Coßmann, Zur Bakteriologie der Ruhr im Kriege. Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 51.
225. Seyfarth, Weil-Felixsche Reaktion bei Malaria und Rekurrens und Mischinfektionen dieser Krankheiten mit Fleckfieber. Med. Klinik 1918, Nr. 45.
226. Siebert, Klinisches und Epidemiologisches über Fleckfieber. Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. u. z. Immunitätsforsch. **6**, Heft 1 u. 2.
227. Siki, Bakteriologie der Bazillenruhr. Zeitschr. f. Hyg. **90**, Heft 3.
228. Simecek, Pemphigoides Exanthem als Folgeerscheinung der Choleraschutzimpfung. Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 20.
229. — Künstliche Blutstauung als diagnostisches Hilfsmittel bei Fleckfieber. Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 39.
230. Simon, Über die serologische Ruhrdiagnose. Zeitschr. f. Medizinalbeamte 1920, Nr. 2.
231. Singer, Erfahrungen aus der letzten Dysenterieepidemie. Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 6.
232. Sinnhuber, Die Bekämpfung der Kriegsseuchen durch Schutzimpfung. Dtsch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 22.
233. Skuteletzky, Die Flecktyphusepidemie im K. u. K. Kriegsgefangenenlager in Marchtrenk, Ober-Österreich, im Jahre 1915. Wien. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 33.
234. Sluka und Strisower, Betrachtungen über die Epidemiologie der Ruhr und des Paratyphus B. Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 11.

235. Solbrig, Über Ruhrerkrankungen im Regierungsbezirk Königsberg während der Kriegsjahre. Zeitschr. f. Medizinalbeamte 1917, Nr. 24.
236. Soldin, Zur Klinik der Ruhr. Dtsch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 3.
237. — Widalsche Typhusreaktion bei Y-Ruhrkranken. Dtsch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 29.
238. Spaet, Über eine kleine Pockenepidemie und über die Dauer des Pockenimpfschutzes. Öffentl. Gesundheitspfl. 1917, Nr. 11.
239. v. Starck, Zur Klinik der Bazillenruhr. Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 49.
240. Stein, Cholerabazillenträger und ihre epidemiologische Bedeutung. Wien. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 27.
241. Steiner, Über Impfungen mit dem Ruhrimpfstoff „Dysbakta“. Zeitschr. f. Medizinalbeamte 1918, Nr. 10.
242. Sterling, Die Stauungsreaktion als diagnostisches Hilfssymptom beim Fleckfieber. Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. u. z. Immunitätsforsch. 6, Heft 1 u. 2.
243. Stern, Vergleichende Untersuchungen mit festen Choleranährböden. Ergänzung zur Aronsonschen Methode. Wien. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 50.
244. Sternberg, Bakteriologie und Ätiologie der Ruhr. Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 44.
245. — Zur Epidemiologie und Bekämpfung der Cholera. Wien. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 14.
246. Steuernagel, Ruhrschutzimpfung mit Dysbakta-Boehncke. Dtsch. med. Wochenschrift 1918, Nr. 12.
247. Strauß, Über Serodiagnostik larvirter Fälle von chronischer Dysenterie. Dtsch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 36.
248. Stempel, Beobachtungen bei Dysenterie. Zentralbl. f. Bakteriol. 85, Heft 1.
249. Soucek, Pocken und Pockenimpfung. Wien. med. Wochenschr. 1919, Nr. 48.
250. — Zur klinischen und serologischen Diagnose des Fleckfiebers. Münch. med. Wochenschrift 1916, Nr. 51.
251. van Thienen, Fleckfieber ohne Exanthem. Tijdschr. v. Geneesk. 22. Februar 1919 (n. Ref.).
252. Tièche, Ein weiterer Beitrag zur Differentialdiagnose von Variola und Varizellen mit Hilfe der kutanen Allergie. Korrespbl. f. Schweizer Ärzte 1918, Nr. 7.
253. Tobnitz, Über das Fleckfieber. Wien. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 51.
254. Töpfer, Der Fleckfiebererreger in der Laus. Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 41.
255. — Die Übertragung der Rekurrens durch Läuse. Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 44.
256. Tsakalotos, Cholereschutzimpfung im Balkankrieg 1913. Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 24.
257. — Choleraepidemie in Corfu. Schweiz. med. Wochenschr. 1920, Nr. 12.
258. Ueber und Friedemann, Krankheitsbild und Behandlung der Ruhr im Heimatgebiet. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 49.
259. Ungermann und Zülzer, Experimentelle Pockendiagnose. Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 23.
260. — — Beiträge zur experimentellen Pockendiagnose, zur Histologie des normalen Impfeffektes und zum Nachweis der Guarnierischen Körperchen. Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamt 1920, 52, Heft 1.
261. Verluys, Über die Verbreitung von Seuchen durch Insekten im Kriege. Zentralbl. f. inn. Med. 1915, Nr. 2.
262. Verzár und Weszeczky, Über Bazillenträger bei Flexner-Dysenterie. Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 8.
263. Vieteček, Weil-Felixsche Reaktion. Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 31.
264. Vieting, Eine kleine Fleckfieberepidemie unter russischen Landeseinwohnern. Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 47.
265. Vollmer, Über Dysenterie. Zeitschr. f. Medizinalbeamte 1917, Nr. 11.
266. Vorpahl, Weitere Beobachtungen an Pockenfällen. Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 24.
267. — Pocken ohne Pockenausschlag. Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 13.
268. Walko, Über das Rückfallfieber. Wien. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 19.

269. v. Wasielewski, Über die Vorbeugung von Fleckfieberübertragungen auf Ärzte und Pfleger. Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 18.
270. Weber, Über einen Fall von asiatischer Cholera. Zeitschr. f. Medizinalbeamte 1915, Nr. 19.
271. Weil und Felix, Über die Beziehungen der Gruber-Widalschen Reaktion zum Fleckfieber. Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 31.
272. Weißkopf und Herschmann, Zur Epidemiologie der Cholera asiatica. Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 25.
273. Werner, Rückfallfieber und Febris quintana. Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 12.
274. Wiese, Zur Übertragung des Rückfallfiebers. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 3.
275. Wolf, Die experimentelle Pockendiagnose nach Paul (Sammelreferat). Zeitschr. f. Medizinalbeamte 1917, Nr. 21.
276. — Die Weil-Felix'sche Reaktion. Zeitschr. f. Medizinalbeamte 1917, Nr. 18.
277. Wolter, Über die Rolle der Kontaktinfektion in der epidemiologischen Cholera. Berl. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 37.
278. — Über den Flecktyphus als Kriegsseuche. Berl. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 31 u. 32.
279. — Über das Auftreten von Flecktyphusepidemien in Truppen- und Gefangenenlagern. Berl. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 40.
280. Zeiß, Flecktyphusschutzimpfung. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1919, Nr. 18.
281. Zlocisti, Epidemiologie des Fleckfiebers. Zeitschr. f. Hyg. 89, Heft 3.
282. Zoltán v. Ájkay, Erfahrungen über den Wert der Choleraschutzimpfung. Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 7.

XII. Sozialhygienische Fürsorgebestrebungen.

Von

E. G. Dresel-Heidelberg.

Die Hygiene ist nach Pettenkofer (1) die Lehre von der Erhaltung und Stärkung der Gesundheit. Früher überwogen die physikalisch-chemischen Arbeitsweisen, bis die Bakteriologie die biologischen Gesichtspunkte in den Vordergrund rückte. Dieses neue Arbeitsgebiet war so umfangreich und brachte in wenigen Jahrzehnten eine solche Fülle neuer Erkenntnisse, daß verständlicherweise hinter der Bakteriologie manche anderen Betätigungsgebiete hygienischer Forschung vorübergehend zurücktraten.

Gleichwohl waren immer einzelne Forscher bestrebt, die Ergebnisse der Laboratorien draußen im Leben nachzuprüfen, dort selbständig Erfahrungen über die örtlichen und zeitlichen Einflüsse der gesellschaftlichen und beruflichen Umgebung auf die Gesundheitsverhältnisse der Menschen zu sammeln und Maßnahmen anzugeben zur Einschränkung, Abstellung und Verhütung von Schädigungen.

Virchow wies als einer der ersten Ärzte nachdrücklich darauf hin, daß die Ärzte die natürlichen Anwälte der Armen seien. Die Zeit war damals noch nicht reif, um diese Strömung tiefere Wirkung gewinnen zu lassen. Für den Staat, für die Forscher, für einzelne oder in Gruppen zusammengefaßte Persönlichkeiten, die auf dem Wege der Selbsthilfe manche Neuerung erprobten, war vorerst die Verbreitung der Gesundheitstechnik das Wichtigste, um in den rasch wachsenden Städten gesunde Zustände zu schaffen.

So entwickelte sich die Verwaltungshygiene. Sie leistete in der Hand der Behörden Gutes beim Bau von Ortschaften und Häusern, in der Straßenhygiene, bei der Beseitigung von Abwässern und Abfallstoffen, der Reinhaltung der Gewässer, der Vorsorge für einwandfreies Trinkwasser, für gesunde Nahrungs- und Genußmittel, in der Verkehrshygiene zu Wasser und zu Lande. Dazu kam noch die Berufs-, Gewerbe- und Unfallhygiene, Behandlung und Pflege von Kranken, Leichenwesen, Gefängnishygiene und Seuchenschutz.

Es war die Aufgabe der Verwaltungshygiene, durch Gesetze und Verordnungen die Ergebnisse der hygienischen Forschung für die Bevölkerung nutzbar zu machen auf dem Wege der öffentlichen und halböffentlichen Maßnahmen, auch mit Unterstützung durch die Selbsthilfe von seiten einzelner oder in Vereinen zusammengefaßter Bürger.

Innerhalb des Verwaltungswesens unterschied L. v. Stein (2) im Gebiete des öffentlichen Gesundheitswesens Sanitäts- und Medizinalwesen. Das Sanitätswesen hat nach ihm die Aufgabe, „die Bedingungen der Erhaltung und Entwicklung der individuellen Gesundheit herzustellen, insoweit dieselben durch die Verhältnisse des Gesamtlebens bestimmt und von ihm abhängig sind, während das Medizinalwesen dem einzelnen die Bedingungen der Heilung in den Krankheitsfällen schafft und sichert, insofern die Gesellschaft dieselben zu bieten vermag“.

Das Sanitätswesen teilte Stein auf in die Seuchenpolizei, die allgemeine Gesundheitspolizei und die soziale Hygiene. Das Heil- oder Medizinalwesen gliederte er in den Heilberuf und die Heilanstalten. Anstatt Sanitäts- und Medizinalwesen ist jetzt die Bezeichnung Sanitäts- und Medizinalpolizei gebräuchlich. Beide zusammen bilden das Arbeitsgebiet der Verwaltungshygiene. Doch handelt es sich hier um keine neue Wissenschaft im Gegensatz zur Hygiene überhaupt, sondern diese Einteilung ist allein aus äußeren Gründen zweckmäßig. Von der Tätigkeit der Verwaltung aus gesehen ist also auch die soziale Hygiene ein Arbeitsgebiet der Verwaltungshygiene.

Gegen Ausgang des letzten Jahrhunderts erkannte man, daß mit den bis dahin üblichen Forschungsweisen und ihren durch die Sanitätspolizei angewandten Ergebnissen nicht alle Fragen der öffentlichen Gesundheitspflege gelöst werden konnten. Man fing an, Volkswirtschaftslehre und Statistik eingehender zu berücksichtigen und ergänzte die medizinische Arbeit durch soziologische Betrachtungen. So gewann die sozialhygienische Betrachtungsweise immer mehr an Bedeutung in der öffentlichen Gesundheitspflege.

Es handelt sich keineswegs um eine scharf abgrenzbare neue Wissenschaft, wie denn auch jeder Forscher auf diesem Gebiete den Begriff anders bestimmt. Doch ist auf den Ausdruck — soziale Hygiene — nicht mehr zu verzichten, da er sich eingebürgert hat und nicht eindeutig durch einen anderen ersetzt werden kann.

Die bakteriologische und experimentelle Richtung in der Hygiene hat die Grundlagen für die Erforschung und Bekämpfung der ansteckenden Krankheiten gegeben. Aufgabe sozialhygienischer Arbeit ist es erstens: die Gesundheitsgefährdung der einzelnen und der Klassen und Schichten festzustellen; das heißt, die Wechselbeziehungen zwischen Gesundheitszustand und -erwartung einerseits und der wirtschaftlichen Lage, Lebensauffassung und den gesellschaftlichen Gebundenheiten innerhalb und zwischen den einzelnen Volksschichten andererseits aufzudecken; zweitens: anzustreben, daß die Ergebnisse wissenschaftlicher Forschung im Erkennen, Verhüten und Bekämpfen von Krankheiten für den einzelnen nutzbar werden und die aus seinem Krankheitszustande erwachsende Rückwirkung auf die Gesellschaft günstig beeinflussen, daß die Hemmungen zwischen Forschungsstätten und Anwendung der Ergebnisse vermindert oder ausgeschaltet werden. Hier tritt die soziale Hygiene (im Rahmen des Fürsorgewesens) mit der Sozialpolitik und der sozialen Pädagogik in enge Berührung.

Wir können mit Grotjahn (3) eine deskriptive und normative soziale Hygiene unterscheiden. Man kann auch eine Trennung vornehmen nach den Trägern, die dem Volk sozialhygienische Erkenntnisse und Hilfen vermitteln. Die Entwicklung ist auf diesem Sondergebiete anders verlaufen wie in der

übrigen Sanitätspolizei. Denn, wenn sonst Staat und Gemeinden Träger der Sanitätspolizei sind, ging die hauptsächlichliche Auswirkung sozialhygienischer Maßnahmen in der Form der gesundheitlichen Fürsorgebestrebungen von einzelnen Persönlichkeiten, wie Ärzten, Pfarrern, Lehrern oder von Gruppen karitativ eingestellter Menschen aus. Diese Bewegung wurde allmählich so umfangreich, daß Gemeinden und Staatsverwaltung helfend und fördernd eingreifen mußten. So wurden sie teils selbständig, teils in gemeinsamer Arbeit mit Vereinen und Verbänden Träger sozialhygienischer Maßnahmen.

Wie ist nun die Stellung der sozialen Hygiene im Gesamtgebiet der Hygiene? In letzter Zeit hat sich A. Fischer (4) bemüht, den Nachweis zu erbringen, daß es sich bei der sozialen Hygiene um eine besondere Wissenschaft handele. Er teilt das Gesamtgebiet der Hygiene auf in individuelle und öffentliche Hygiene. Die soziale Hygiene soll der eine Teil der öffentlichen Hygiene sein und sich mit den Einflüssen der sozialen Umwelt auf die Gesundheitsverhältnisse befassen, während sich ihr zweiter Teil, die physische Hygiene, mit den Einflüssen der natürlichen Umwelt auf die Gesundheitsverhältnisse beschäftigt.

Diese Einteilung erscheint nicht zweckmäßig, denn auch die individuelle Hygiene hat sich mit Einflüssen der sozialen und der natürlichen Umwelt zu beschäftigen. Die Gegenüberstellung von sozialen und natürlichen Umwelteinflüssen ist zur Unterteilung der öffentlichen Hygiene nicht brauchbar, weil sich im Leben so gut wie niemals mehr rein natürlich wirksame Einflüsse finden, sondern fast immer natürlich und sozial bedingte. Gegen Fischer wendet Elster ein, daß auch die soziale Zusammenfaßbarkeit bestimmter Menschengruppen sie zum Gegenstande der sozialen Hygiene macht und daß die Festlegung „Einflüsse der sozialen Umwelt“ nicht ausreichend sei.

Die beste Einteilung des Gesamtgebietes hat bisher Plötz (5) gegeben. Er fragt: Erstens, wer übt die Erhaltung der Gesundheit aus, und zweitens, an wem wird sie ausgeübt? Daraus ergibt sich die Antwort: Erstens, das Einzelwesen und die Gesellschaft erhalten und pflegen die Gesundheit, und zweitens, erhalten werden soll das Einzelwesen, die Rasse und die Gesellschaft. Es ergeben sich also zwei große Gebiete der Hygiene, erstens die individuelle und zweitens die öffentliche oder Gesellschaftshygiene. Beide Zweige können sich sowohl mit dem Einzelwesen wie mit der Rasse, also der Gesellschaft, beschäftigen und zu deren Erhaltung und Stärkung arbeiten. Da nun aber Rasse sowohl wie Gesellschaft sich aus Einzelwesen zusammensetzen und vieles deren Erhaltung Dienendes auch der Rasse und Gesellschaft zugute kommt, so ist eine scharfe Trennung der zwei Gruppen nach dem Stoffe nicht möglich. Es kann sich bei der Einordnung einer bestimmten Forschungstätigkeit in eines dieser zwei Gebiete immer nur darum handeln, welche Betrachtungsweise gerade zur Arbeit gewählt wird. Das hängt von äußeren Gründen ab, kann aber niemals zur Abgrenzung einer neuen Wissenschaft führen.

Es ist richtig, wenn Grotjahn¹⁾, Gottstein¹⁾ und früher auch A. Fischer¹⁾ die soziale Hygiene von der übrigen Hygiene auf Grund einer besonderen Betrachtungsweise trennen. Nur darf nicht vergessen werden, daß eine vollständige Scheidung unzulässig und unerwünscht ist. Die soziale Hygiene ist nach Kiskalt¹⁾ eine andere Anschauungs- und Einteilungsweise, allerdings nicht, wie er meint, nur der Minderbemittelten, sondern der ganzen Gesellschaft.

¹⁾ Zitiert nach A. Fischer, a. a. O.

Fischer hat sich anscheinend zu seiner neuen Begriffsbestimmung verleiten lassen, weil er soziale Einflüsse als Massenwirkungen auf die Gesundheitsverhältnisse für das Ausschlaggebende in der sozialen Hygiene ansieht. Es handelt sich aber nicht nur um Massenwirkungen auf die Massen, sondern auch um von Einzelpersonen ausgehende Wirkungen auf Gruppen innerhalb des Volkes und umgekehrt. Fischer scheint die sozialen Wirkungen zu einseitig wirtschaftlich bedingt aufzufassen. Doch setzen sich die Einflüsse der sozialen Umwelt aus wirtschaftlichen, sittlichen und gesundheitlichen Antrieben zusammen, die nur in seltenen Fällen rein auseinander zu halten sind. Im Mittelpunkt der sozialhygienischen Betrachtungsweise steht der gesundheitliche Anteil, doch müssen die beiden anderen Kräftegruppen, die wirtschaftliche und sittliche, stets berücksichtigt werden. Wie sich denn in der sozialhygienischen Betrachtungsweise als einem Grenzgebiet Medizin, Volkswirtschaft und Pädagogik berühren.

Künftig muß die Betrachtung aller mit der Gesundheit zusammenhängenden Fragen weit nachdrücklicher, als es bisher geschehen ist, mit unserer Gesamtkultur verknüpft werden. Alle Bemühungen, eine deutsche Volkskultur zu schaffen, können nur dann Erfolg haben, wenn es gelingt, die hierfür unerläßlichen Lebens- und Gesundheitsbedingungen auch für die Volksschichten zu erringen, die unter den bisherigen durch die Kriegsfolgen noch verschärften Verhältnissen durch Gesundheitsschädigungen, Armut und Unbildung von der Teilnahme am kulturellen Leben ausgeschaltet sind.

Es läßt sich also eine scharfe, eindeutige, Übergriffe in die individuelle und Rassehygiene, ebenso in die Sozialpolitik und Sozialpädagogik ausschließende Begriffsbestimmung für „soziale Hygiene“ nicht geben. Es läßt sich nur sagen, daß die soziale Hygiene zur Aufgabe hat: die schädlichen wirtschaftlichen, gesundheitlichen und sittlichen, von Einzelwesen oder deren Vielheit ausgehenden, die Gesamtheit oder zeitlich und räumlich abgrenzbare Vielheiten beeinflussenden Wechselwirkungen auf den Gesundheitszustand, die Gesundheitserwartung, die Entstehung, den Ablauf und den Ausgang von Krankheiten bei Einzelwesen und Gruppen derselben festzustellen, zu verhüten und zu bekämpfen.

Tatsächlich bleibt der Kampf um die soziale Hygiene als besondere Wissenschaft ein Streit um Worte. Weit wichtiger ist es, die Ergebnisse besonderer sozialhygienischer Betrachtungsweise für die Gesellschaft nutzbar zu machen.

Fragen wir uns, auf welchem Gebiete das bisher am nachdrücklichsten geschehen ist, und wie künftig die Arbeit für die einzelnen Volksschichten und das Volksganze nutzbringend zu gestalten ist? Das oben umschriebene Gebiet der Verwaltungshygiene ist zu eng geworden. Zahlreiche Schäden wurden durch die Verwaltung nicht erfaßt, so daß private, halböffentliche und schließlich öffentliche Einrichtungen notwendigerweise den Kampf gegen die Schädlichkeiten im Volkskörper aufnehmen mußten.

Es wird nun zu zeigen sein, wie sich neben der Verwaltungshygiene die Wohlfahrtspflege auch auf gesundheitlichem Gebiete immer stärker entwickelte, und wie sich eine große Zahl verschiedener gesundheitlicher Fürsorgebestrebungen herausbildete, die bisher neben der Verwaltungshygiene standen. Zukunftsaufgabe ist es, die drei großen Gebiete Sozialpolitik, soziale Pädagogik und soziale Hygiene zur einheitlichen Wohlfahrtspflege zusammenzufassen und doch jedem Sondergebiete erstens seine Vormachtstellung auf dem ihm zustehenden

wirtschaftlichen, erzieherisch-sittlichen oder gesundheitlichen Arbeitsfeld offen zu halten, und zweitens, auf jedem Sondergebiete, aber auch für alle drei in der Volkswohlfahrtspflege zusammengefaßt, die öffentliche verwaltungsmäßige, halböffentliche und private Mitarbeit des Staates und der Kommunen, der Vereine und der Privatpersonen beizubehalten.

Um die künftige Stellung der sozialen Fürsorge, deren Hauptaufgaben auf gesundheitlichem und sittlichem Gebiete liegen werden, zur Sozialpolitik herausarbeiten zu können, muß kurz auf die Sozialpolitik eingegangen werden. An der Notwendigkeit ihrer Fortführung auch unter den veränderten Staatsverhältnissen in Deutschland zweifelt wohl kaum jemand, ebensowenig wie an der Fortführung der sozialen Fürsorge. Schwierig ist eine Begriffsabgrenzung von Sozialpolitik und sozialer Fürsorge, weil wir uns in einer Zeit stürmischer Entwicklung der Rechtsansprüche auf Unterstützung und Hilfe in irgendwelchen Lebensnöten befinden.

Während bisher die Ansprüche auf die Maßnahmen der Sozialpolitik durchaus Rechtsansprüche waren, stehen die Leistungen der sozialen Fürsorge im Begriff, zu Rechtsansprüchen zu werden. Damit entfällt künftig der Unterschied zwischen Rechtsanspruch und freier Leistung.

Maier (6) stellt folgenden Unterschied zwischen Sozialpolitik und sozialer Fürsorge auf. „In der Sozialpolitik beruht der Grund aller Ansprüche und Bezugsrechte in der einstmals in irgend einer Form geleisteten Arbeit; in der sozialen Fürsorge sind die gesamten Leistungen auf die bloße Tatsache der Zugehörigkeit zur menschlichen Gesellschaft zurückzuführen.“ Ob sich diese Unterscheidung wird aufrecht erhalten lassen, erscheint fraglich, denn einstmals geleistete Arbeit als Begründung des Anspruches auf die Maßnahmen der Sozialpolitik würde voraussetzen, daß wir ein gesichertes Recht auf Arbeit für jeden Arbeitswilligen hätten. Um das Recht auf Arbeit ist zwar nachdrücklich gekämpft, aber erfüllt war die Forderung keineswegs. Außerdem erfassen aus geleisteter Arbeit abgeleitete Rechtsansprüche auf sozialpolitische Hilfen die Stellung des Einzelmenschen in der Gesellschaft nicht von Grund aus.

Dem Recht auf Arbeit hat das Recht auf Gesundheit und Erziehung vorauszugehen. Letzteres war schon früher vorhanden und hat durch die neue Reichsverfassung wesentliche Vertiefung erhalten. Dagegen hat man vom Recht auf Gesundheit in der Öffentlichkeit noch wenig gehört. In den alten Verfassungen war davon nicht die Rede. Daraus könnte man schließen, daß es entweder ganz selbstverständlich und nicht erwähnenswert ist, oder daß man es als etwas Unwesentliches wegließ.

Als unwesentlich ist und wird die Gesundheit nicht angesehen; also scheint man sie als etwas so selbstverständlich Vorhandenes wie z. B. Luft und Wasser aufzufassen, wie ein Naturrecht, das seine Begrenzung nur durch andere Naturrechte findet. Vielleicht ist das in grauer Vorzeit einmal so gewesen. Doch sobald die Menschen im Laufe ihrer Entwicklung ein Gesellschaftsleben entfalteteten, machten sich zwischen den einzelnen Menschen Wechselbeziehungen geltend, die ihre verschiedenen Gesundheitszustände unabhängig von der Natur beeinflussten. Der Mensch fing an, die natürlichen Umweltverhältnisse künstlich zu verändern. Er schuf sich die Kleidung, die Nahrung, die Wohnung, die Werkzeuge. Er dachte in natürlicher Ichsucht zuerst immer an sich, an

seine Familie, seine Horde und nahm auf die anderen Menschen wenig Rücksicht. Je näher nun die Menschen räumlich einandrerrückten und je mannigfaltiger ihre Wechselbeziehungen wurden, je mehr die Natur durch technische und gewerbliche Eingriffe künstlich verändert wurde, desto gefährdeter wurden die Gesundheitsverhältnisse, wenn man auf ihren Schutz nicht besonders bedacht war.

Überschwemmungen, Seuchen, Hungersnöte, Kriege mit ihren Folgen machten sich geltend und zerstörten oft jäh die Gesundheit ganzer Völker. Die Menschheit lernte allmählich sich gegen diese Einflüsse schützen, sie entwickelte zur Erhaltung und Stärkung der Gesundheit, zur Bekämpfung der Krankheiten die Heilwissenschaft und ganz besonders die Hygiene.

Man kam zur Erkenntnis, daß die Gesundheit die natürliche Grundlage für die körperliche und geistige Entwicklung, für die Arbeitskraft der einzelnen sei. Doch schien es lange nur nötig zu sein, in Erkrankungsfällen die gestörte Gesundheit durch Heilmaßnahmen wieder herzustellen. Diese Aufgabe hatten die Ärzte, und wer sich sonst mit der Heilkunde befaßte. Man beschränkte sich ganz auf das Helfen und Heilversuche, man sah Erkrankungen fast immer als ein rein persönliches Mißgeschick an. Die Unterschiede in der Bildung und Lebensauffassung der einzelnen Volksglieder waren so groß, daß sich ein allgemeines Verständnis, ein Volksbewußtsein für das Recht auf Gesundheit, das von der Allgemeinheit zu gewährleisten sei, nicht entwickeln konnte.

Erst die fortschreitende Staatenbildung, besonders des letzten Jahrhunderts, rückte für das Ganze den Wert der Gesundheit des einzelnen in das rechte Licht. Die zunehmende Industrialisierung, große Seuchen, wie Choleraepidemien, ließen die Staaten und Regierungen ihre doppelte Aufgabe erkennen: erstens die Menschen untereinander vor gegenseitiger Gesundheitsgefährdung zu schützen, und zweitens die einfachsten Lebensverhältnisse so zu gestalten, daß eine Bewahrung oder Hebung der Gesundheit der einzelnen Volksgenossen möglich wurde.

Den Schutz vor der Gesundheitsgefährdung übernahm der Staat im Arbeitsgebiet der Verwaltungshygiene. Die zweite Aufgabe, die Besserung der Lebensverhältnisse, war durch hygienische Maßnahmen allein nicht durchzuführen, sondern griff weit auf das Gebiet der Volkswirtschaft über. Ja, es kam so weit, daß man glaubte, diese Aufgaben überhaupt nur durch wirtschaftliche Maßnahmen lösen zu können. Es soll später gezeigt werden, daß diese sich herausbildende Einseitigkeit nicht ohne ernste Folgen blieb, zumal sie ganz und gar unter den Auswirkungen des wirtschaftlichen Liberalismus stand.

Die sich entwickelnde Wirtschaft verschärfte den Kampf zwischen Arbeit und Kapital immer mehr. Man vernachlässigte in der sich entfaltenden Industrialisierung die Wechselbeziehungen zwischen Arbeit und Gesundheitszustand, man trieb Raubbau an der Gesundheit weitester Volksschichten, um sich rücksichtslos möglichst große Gewinne aus der wirtschaftlichen Tätigkeit zu sichern.

Drei Dinge unter anderen ließ die wachsende Industrialisierung außer acht, Unterlassungssünden, an deren Folgen wir jetzt nach dem wirtschaftlichen Niedergang besonders schwer zu leiden haben.

Im früheren Agrarstaat nahm der Arbeitgeber dem Arbeitnehmer die Sorge für das Unterkommen, für die Wohnung ab. Damit sollen die Wohnungsverhält-

nisse der Landarbeiter keineswegs als gute und hygienisch einwandfreie hingestellt sein; die Ansichten über das Maß des Notwendigen waren häufig rückständig und unentwickelt. Die zunehmende Industrialisierung überließ den ihr zuströmenden Arbeitermassen die Sorge für die Unterkunft fast vollständig. Privates Unternehmertum suchte den Bedarf zu decken, versagte jedoch schon in den Jahren vor dem Kriege. Wenn kein offenkundiger Wohnungsmangel vorhanden war, so bestand trotzdem, besonders in den Großstädten, für weite Kreise der handarbeitenden Bevölkerung eine recht drückende Wohnnot. Diese zwang viele Zehntausende von Familien in die engsten räumlichen Verhältnisse, deren Wirkung zusammen mit allen ungünstigen Einflüssen des Stadtlebens nachteiliger auf den Volksgesundheitszustand sein mußte, als die durch das gesündere Landleben wenigstens teilweise aufgehobenen Schädigungen der ländlichen Wohnnöte. Häufig wurden die Städter durch Not zur Aufnahme von Schlafgängern gezwungen, so daß Wohnverhältnisse entstanden im krassesten Gegensatz zu den Polizeivorschriften über die Belegung der Wohnungen und zum Schutze der Sittlichkeit.

Aus diesen trostlosen Zuständen entwickelte sich die als eine neuzeitliche Volkskrankheit anzusehende Familienzerrüttung. In den reichen Schichten führte übertriebener Luxus zu ähnlichen Erscheinungen. Wir sehen die beiden Gegenpole, Elend und Luxus, gleich zersetzende Wirkungen auf die menschlichen Beziehungen ausüben. Die durch das Wohnungselend und die Wohnnot unten und durch den Luxus oben verursachte Hemmungslosigkeit führte in beiden Schichten zur Schamlosigkeit in den geschlechtlichen Beziehungen, griff auf immer weitere Lebensgebiete über und untergrub ungezählte Beziehungen zwischen Eltern und Kindern, zwischen Lehrern und Schülern, zwischen Führern und Geführten. Das durch keinerlei Hemmungen gezügelte Selbstbewußtsein der Jugendlichen übersprang alle im Leben einer Volksgemeinschaft zur Begrenzung der Einzelrechte notwendigen Schranken. Das Abstandsgefühl ging verloren, an seine Stelle trat schnell zunehmende Verwahrlosung und Verwilderung der Jugend. Es ging auch zunehmend jedes Gefühl der Scheu und Ehrfurcht vor dem eigenen Körper und vor der Persönlichkeit und dem Gesundheitszustand der Mitmenschen verloren; Beweis dafür ist die wachsende Zahl der Schwangerschaftsabbrüchen und die Rücksichtslosigkeit, mit der viele Menschen wider ihr besseres Wissen ansteckende Krankheiten, besonders die Geschlechtskrankheiten, verbreiten und so andere gefährden und schädigen.

Scham, Scheu und Ehrfurcht sind, worauf Gerson (7) hinweist, von jeher wesentliche Ordner der menschlichen Beziehungen gewesen. Ihr Fortfall hat sich im Kriege und in der Nachkriegszeit unter den verschiedensten äußeren Einflüssen unheilvoll geltend gemacht und muß künftig eine gesteigerte Bedrohung des Rechtes auf Gesundheit für die einzelnen Volksgenossen erwarten lassen.

Die dritte Unterlassungssünde im Gefolge der Industrialisierung ist die bisher durchaus mangelhafte Verwertung der Zeit. Im Wirtschaftsleben vor dem Kriege ist die Ausnützung der Zeit bei der Herstellung und beim Absatz von Sachgütern bis auf die Spitze der Vollkommenheit zu treiben versucht, aber der rechte Gebrauch der Zeit für den einzelnen arbeitenden Menschen

ist nicht entwickelt. Erst kamen die Sachgüter, dann die Menschen. Infolgedessen war für die Erhaltung und Kräftigung der Gesundheit, ganz abgesehen von der Befriedigung weiterer Kulturbedürfnisse, fast nie Zeit. Ja es fehlte, trotz der gewaltigsten Anlagen zur Stapelung, zum Schutz und zur Verwertung der Sachgüter, durchaus an ausreichenden öffentlichen Maßnahmen unter Berücksichtigung von Raum und Zeit für die Stapelung, den Schutz und die Verwertung der Gesundheit. Bei der zunehmenden Industrialisierung waren einfach die früheren kleinen Verhältnisse der Zeit- und Raumausnutzung ins Riesenhafte übertragen. Man hatte sich nicht klargemacht, daß ein so eingerichtetes Erwerbsleben für ungezählte Menschen einem Raube der Möglichkeit gleichkam, für sich, für ihre Gesundheit, für ihre Daseinsfreude das freiwillig Gewählte ausführen zu können. Der einzelne war nicht mehr in der Lage, seinen Feierabend, seine Freizeit bei den räumlichen Schwierigkeiten auszunützen. Nicht die zu lange, unzweckmäßig über den Tag verteilte Arbeitszeit war daran allein schuld; sondern die räumlich zu überwindenden, Zeit beanspruchenden Entfernungen zwischen Arbeitsplatz und Wohnung, zwischen beiden und den Erholungsstätten in unseren Großstädten drängten den Menschen immer weiter ab von der Natur. Darin liegt eine schwere Beeinträchtigung des Rechtes auf Gesundheit. Hier haben wir auch eine der letzten Ursachen der Berufsunfreudigkeit, der Lebensverbitterung weitester Kreise.

Daseinslust erwächst uns — ganz abgesehen von der durch schöpferische Arbeit ausgelösten Freude und von äußeren erfreuenden Reizen, die auf uns wirken — aus gehobenem Körpergefühl, das bei dem naturgemäßen freiwilligen Gebrauch unserer Glieder, der Betätigung unserer Sinne, entsteht. Unsere großstädtische Bevölkerung konnte sich nicht mehr in Luft und Licht, in Sonne und Wasser recken und strecken, konnte nicht mehr die aus dieser Betätigung erwachsende Daseinsfreude empfinden, die nicht etwa nur ein Vorrecht der kleinen Kinder, sondern in ihrer einfachsten Ausgestaltung das beste Erholungsmittel für im Berufs- und Stadtleben angestrenzte Nerven ist. Übrigens liegt der größte Fluch unserer Großstädte mit ihren Mietskasernen und ihrem erdabgelösten Lebenszwang in der Einschränkung dieses Rechtes auf Gesundheit für die kleinen und kleinsten Kinder.

Es muß also künftig in der Sozialpolitik ebenso wie in der sozialhygienischen Fürsorge dieses Recht jedes einzelnen Menschen, im öffentlichen Leben den notwendigen Schutz für seine Gesundheit als Grundlage seiner Arbeitskraft zu finden, sicher gestellt werden, damit er, gestützt durch öffentliche Maßnahmen, aus eigener Tatkraft die Gefährdungen des Gemeinschaftslebens überwinden kann.

Es handelt sich bei diesem Recht auf Gesundheit und bei allen Bestrebungen zu seiner Aufrechterhaltung um eine Arbeitsteilung zwischen dem einzelnen und der Gesellschaft. Aus der Schutzgewährung durch die Öffentlichkeit erwachsen dem einzelnen Pflichten. Er muß nach seinen besten Kräften die notwendigen Anordnungen und Maßnahmen freiwillig und gewissenhaft erfüllen. Er muß die öffentlichen durch eigene Maßnahmen ergänzen und darf nicht gegen seine Gesundheit sündigen, wenn er nicht die Pflichten gegen sich und die Öffentlichkeit verletzen und sich so des Anrechtes auf öffentlichen Schutz und Hilfe begeben will.

Diese Verpflichtung des einzelnen und seine gewissermaßen hilflose Gebundenheit in das Gemeinschaftsleben zwingen die Öffentlichkeit, alles Notwendige für die Aufrechterhaltung des Gesundheitszustandes des einzelnen und deren Summe, der öffentlichen Gesundheit, zu tun.

Die innige Wechselbeziehung auf dem Gesundheitsgebiete zwischen dem einzelnen und der Volksgemeinschaft, dem Staate, ist bisher dem Volke nicht deutlich genug zum Bewußtsein gekommen, weil die Ichsucht des alle beherrschenden Wirtschaftslebens stillschweigend auf die gesundheitlichen Beziehungen übertragen wurde. Der frühere Obrigkeitsstaat war außerdem zu oft als Befehlender aufgetreten und ließ diese Wechselbeziehung nicht als eine Einheit gefühlt und verstanden werden. Er verordnete und befahl, ohne durch genügende Aufklärung und Unterricht den Boden für seine Maßnahmen vorbereitet zu haben. Pflichtbewußtsein kann aber nur durch Erkenntnis und Verständnis getragen werden.

Aus dem Kampfe um die Arbeit, um den wirtschaftlichen Wert des Menschen, war die Entwicklung der Selbstverwaltung in gesundheitlichen Fragen über Hilfs-, Kranken- und Versorgungskassen bis zur Arbeiterschutzgesetzgebung hervorgegangen. Deshalb setzten diese Maßnahmen beim erwachsenen arbeitsfähigen Menschen ein. In Zukunft gilt es, das Recht auf Gesundheit jedes Volksgenossen, auch schon der Früchte im Mutterleibe, anzuerkennen und dem einzelnen solche Lebensmöglichkeiten zu gewährleisten, daß er allen aus dem Gemeinschaftsleben entspringenden Gefährdungen seiner persönlichen Gesundheit gewachsen sein kann. Kein Mensch ist heute mehr imstande, aus eigener Kraft unter Verzicht auf die Hilfe der Gemeinschaft sich die Lebensverhältnisse zu verschaffen, die ihm eine möglichst sichere Gesundheit gewähren können.

Diese Maßnahmen zur Verhütung und Bekämpfung der Gesundheitsgefährdung und der sozialen Mißstände liegen vorzugsweise auf dem Gebiete der sozialen Fürsorge, greifen aber auch in die Sozialpolitik hinüber. Wie denn schon die Forderung einer obligatorischen Familienversicherung und viele jetzt schon von den Landesversicherungsanstalten für die Kinder der Versicherungspflichtigen aufgewandten Mittel beweisen, daß der von Maier¹⁾ oben erwähnte Unterschied zwischen Sozialpolitik und sozialer Fürsorge sich nicht aufrecht erhalten läßt. Jede starre Einteilung hat selbstverständlich vorübergehend ihren Wert aus praktischen Gesichtspunkten. Doch deutet alles darauf hin, daß Sozialpolitik und soziale Fürsorge verschmelzen werden, weil beider Leistungen „auf die bloße Tatsache der Zugehörigkeit zur menschlichen Gesellschaft — wie sie sich im modernen Staat ausgestalten wird — zurückzuführen ist“.

Die Maßnahmen der sozialen Fürsorge, wie sie augenblicklich noch zu verstehen sind, zur Verhütung und Bekämpfung der Gesundheitsgefährdung und der sozialen Mißstände können von gesellschaftlichen Gruppenbildungen oder Einzelpersonlichkeiten ausgehen. Zu unterscheiden sind Maßnahmen vom Staat oder von Gemeinden, von Gemeinden in gemischtwirtschaftlicher Arbeit mit privaten Vereinen oder Verbänden, solche von privaten Vereinen oder Verbänden allein und schließlich von Einzelpersonen.

Außerdem können die Fürsorgebestrebungen aufgeteilt werden nach dem Ziel. Dazu ist ein kurzer Rückblick auf die geschichtliche Entwicklung notwendig.

¹⁾ a. a. O.

Schon immer versuchten Einzelwesen oder Gruppen von Menschen aus Menschenliebe Wohlfahrtspflege zu treiben, bis man im ersten Drittel des 19. Jahrhunderts in England zu der eigenartigen Auffassung kam, daß alle Wohltätigkeit den das Leben segensreich regelnden Konkurrenzkampf vermindere. Als sich diese Lehre nicht aufrecht erhalten ließ, glaubte man, Armut und die daraus entstehenden Krankheiten bei allen Arbeitsfähigen durch Abschreckungsmittel vermeiden zu können und wollte Wohltätigkeit nur bei wirklich Würdigen zur Vermeidung des „Pauperismus“ angewandt wissen.

Irgend eine Tat, die Ursachen der Armut und der Gesundheitsgefährdung zu verhüten, war damit nicht gegeben. Allmählich ließ man dann die öffentliche Armenpflege allen völlig Verarmten zukommen und behielt die Wohltätigkeit für die nur teilweise Bedürftigen vor. Dadurch gelangte man zu einer scharfen Trennung der öffentlichen und privaten Wohlfahrtspflege, nämlich der öffentlichen Armenpflege einerseits und der privaten Wohltätigkeit andererseits. Diese Trennung spielt noch bis in unsere Tage hinein, ließ sich aber niemals in dieser Schärfe praktisch durchführen.

Während der Staat die öffentliche Armenpflege entwickelte, verlor sich die freie Wohltätigkeit in den verschiedensten neben- und gegeneinander gerichteten Einzelunternehmungen, so daß immer nachdrücklicher die Forderung nach einem zeitgemäßen Ausbau der freien Liebestätigkeit auftrat. Doch ist bis jetzt diese Zusammenfassung noch nicht einheitlich gelungen. Als sich die freie Liebestätigkeit der Unzahl der Bedürftigen nicht mehr gewachsen fühlte, versuchte sie es, sich geeignete Fälle für die Abhilfe auszusuchen und alle übrigen dem Staate zu überlassen; der jedoch wirkte durch die Handhabung seiner Armenpflege immer abstoßend auf gehaltvolle verarmte Persönlichkeiten. Von diesem Zustande sagt Webb (8): „Eine Armenverwaltung, die die Armen abschreckt, eine Wohltätigkeitsorganisation, die offen erklärt, daß sie viele tadellose Personen dieser abschreckenden Armenpflege ausliefert, weil sie ihnen nicht dauernd zu helfen vermag, lassen das Problem nicht nur ungelöst, sondern verschlimmern noch den Stand der Dinge durch die unvermeidlich hervorgerufene Reaktion.“

Wie soll nun das Verhältnis von öffentlicher und privater Wohlfahrtspflege künftig gestaltet sein?

Von vornherein ist zu unterscheiden, daß Einzelwesen oder Gruppenbildungen versuchen, durch freiwilliges Wohltun soziale Mißstände zu lindern oder durch Hilfen und Aufklärung vorbeugend zu wirken. Andererseits sollen durch Verfeinerung und Ausgestaltung der Rechtsverhältnisse soziale Schäden ausgeglichen oder verhütet werden. Nach Gnauck-Kühne (9) hätten wir es hier einerseits mit Caritas, andererseits mit sozialer Arbeit zu tun. Sie rechnet der Caritas besonders die Bekämpfungs- und Heilungsmaßnahmen zu und erwartet den Ausbau der Rechtsverhältnisse in erster Linie von der vorbeugenden sozialen Arbeit. Diese Unterscheidung entspricht nicht der geschichtlichen Entwicklung, denn der Staat war in der sozialen Gesetzgebung vor allen Dingen vom Bekämpfungsgedanken geleitet. Zwar lag der Vorbeugegedanke von Anfang an in der sozialen Gesetzgebung versteckt, konnte sich aber erst im Laufe der Entwicklung immer mehr zur Geltung bringen und durchsetzen. Stammer (10) erklärt die Wohlfahrtspflege für eine freie Tätigkeit zu einer sozialen Besserung, die durch Rechtseinrichtungen gerade noch nicht erreicht werden kann. v. Erdberg (11) schreibt: „Wohlfahrtseinrichtungen sind Einrichtungen, welche auf

freiwilliger Tätigkeit der Gesellschaft beruhen und welche geschaffen werden zur Linderung oder Beseitigung solcher aus der wirtschaftlichen Entwicklung notwendigerweise hervorgehender sozialer Schäden, die auf dem Wege rechtlicher Zwangsnormen noch nicht oder überhaupt nicht gemildert oder beseitigt werden können.“ Diese beiden Begriffsbestimmungen erscheinen glücklicher, als die der Gnauck - Kühne, wenn sie sagt: „Wohlfahrtspflege ist besoldete oder ehrenamtliche Berufsarbeit zwecks Durchführung freiwilliger Maßnahmen zu sozialer Besserung.“ Denn, wie Erdberg dagegen einwendet, braucht Wohlfahrtspflege nicht ausschließlich als Berufsarbeit ausgeübt zu werden; doch ist seine eigene Beschränkung auf Schäden aus der wirtschaftlichen Entwicklung etwas zu eng. Nach Liese (12) gehört zur Wohlfahrtspflege ein Doppeltes: „Sie ist erstens freie Tätigkeit zum Wohle anderer; zweitens hat sie nicht zunächst den einzelnen im Auge, sondern das Wohl des Volkes oder ganzer Volksklassen. Durch das Erste unterscheidet sie sich von der Sozialpolitik, die zwangsweise eingreift und Recht verleiht, durch das Zweite von der Wohltätigkeit, die dem einzelnen Menschen in der Not helfend und rettend naht, durch beides zusammen von der Zwangsarmenpflege, welche kommunale Verbände zur Hilfe verpflichtet, aber nur insoweit, daß der einzelne Arme nicht verhungert.“ Lieses Unterscheidung kann nicht aufrecht erhalten werden, da, wie oben schon ausgeführt, die Rechtsentwicklung stürmisch fortschreitet, die Wohltätigkeit immer mehr zurückdrängen und Sozialpolitik, soziale Fürsorge und Armenpflege zur öffentlichen Wohlfahrtspflege zusammenfassen wird.

Christian (13) setzt die Wohlfahrtspflege in einen gewissen Gegensatz zur Caritas und meint, daß die unter dem Banne des Rationalismus stehende Wohlfahrtspflege die früher allein herrschende Caritas immer mehr verdränge. Doch ist nicht recht einzusehen, warum die Caritas ohne Rationalismus arbeiten soll, wenigstens unterläßt sie das, von den geistigen Zeitströmungen beeinflusst, nicht mehr.

Christian versucht die Arbeitsgebiete der öffentlichen und privaten Wohlfahrtspflege abzugrenzen und stellt die Wohlfahrtspflege im heutigen Wortsinn den staatlichen Wohlfahrtseinrichtungen gegenüber. Er findet, daß „die persönlichen Beziehungen zwischen Wohltäter und Schützling anerkanntermaßen der größte Vorzug der privaten Wohlfahrtspflege und durch nichts zu ersetzen sind“. Das ist wohl ein gewisser Vorzug, kann aber nicht zu einem Unterschied zwischen öffentlicher und privater Wohlfahrtspflege verwendet werden, wenigstens nicht, wenn Christian alle privaten Vereine zur privaten Wohlfahrtspflege rechnet. Lassen wir die Wohltätigkeit einzelner Persönlichkeiten unberücksichtigt, die immer im freien Belieben jedes Menschen stehen wird, dann ist auch in den Vereinen der die Wohltätigkeit Ausübende nicht mehr ausschließlich der Spender oder Träger der Wohlfahrtspflege, sondern die Leistung wird vermittelt durch ehrenamtliche oder gegen Bezahlung tätige Persönlichkeiten. Deshalb brauchen nicht die menschlichen Beziehungen zwischen Ausübenden und Schützlingen zu entfallen, sie sollten aber auch nicht in der öffentlichen Wohlfahrtspflege ausgeschaltet sein. Leider sind sie es jetzt — einer der schwersten Mängel — in der öffentlichen und privaten Wohlfahrtspflege schon zu weitgehend.

Betrachten wir noch die Beweggründe zu Wohlfahrtsbestrebungen. Häufig sind Mitleid und religiöses Empfinden die Triebfeder. Andere Menschen fühlen

sich durch Reichtum und Verdienst oder aus Eitelkeit verpflichtet gegen ihre notleidenden Volksgenossen. Durch die Arbeiterwohlfahrtspflege sollte oft der Arbeitnehmer an das Unternehmen gefesselt werden, um seine Freizügigkeit einzuschränken und das Unternehmen wirtschaftlich zu kräftigen.

Liese unterscheidet als Motiv: „erstens die Humanität, die bei allem nur die Höherentwicklung des Menschengeschlechtes im Auge hat, und zweitens Karitas als um Gottes willen geübte Nächstenliebe.“ Diese Beweggründe allein reichen nicht mehr aus, um wirklich Wohlfahrtspflege zu üben. Nicht mehr auf karitatives Wohltun beschränkt, ist sie vielmehr das Recht der Volksgenossen auf Lebensbedingungen zur Wohlfahrt des Leibes und der Seele. Diese können sich weite Schichten aus eigener Kraft nicht verschaffen. So müssen sie denn von den wirtschaftlich und politisch Mächtigen, deren gesellschaftliche Überzeugung und menschliche Erkenntnis weiter reicht, als ihre eigene, Hilfe als Rechtsanspruch empfangen.

Über den Begriff Humanität muß als treibende Kraft in der Wohlfahrtspflege das soziale Verantwortlichkeitsgefühl, das Gemeinschaftsgefühl, gestellt werden. Dann entfällt der Unterschied, ob die Wohlfahrtspflege um der Menschen oder um Gottes willen ausgeübt wird. Doch muß für das soziale Verantwortlichkeitsgefühl nicht nur der Gebende, sondern auch der Empfangende reif sein, sonst führt alle Wohlfahrtspflege und Sozialpolitik, wenn sie auch scheinbar wirtschaftlich nützen, zu Willensschwäche, zur Untergrabung männlicher Tugenden und verhindert den Aufstieg der Tüchtigen.

Weil diese Voraussetzung oft auf beiden Seiten fehlt, wendet sich die der Wohlfahrtspflege am meisten bedürftige Schicht innerlich nachhaltig gegen alle Wohltätigkeitsbestrebungen, ja bezeichnet sie nicht selten als Schwindel. Ganz wesentlich hat sich das Klassen- und Selbstbewußtsein der handarbeitenden Schichten gehoben. Immer nachdrücklicher wurde von diesen Seiten der Standpunkt des Anrechtes auf Unterstützung und Fürsorge geltend gemacht, während man der Wohltätigkeit nur mit Mißtrauen begegnete. Die Entwicklung des Obrigkeitsstaates zum Volksstaate hob den Rechtsstandpunkt immer schärfer heraus. Von der staatlichen Fürsorgepflicht, der staatlichen Sozialpolitik wurde allmählich alles erwartet und verlangt.

Wenn wirklich das Volk der Staat ist, muß sich ja auch das soziale Verantwortungsgefühl der einzelnen Volksgenossen zum staatlichen Verantwortlichkeitsgefühl zusammengefaßt als soziale Fürsorgepflicht von seiten des Staates auswirken. Bisher wurde Armen- und Wohlfahrtspflege streng auseinander gehalten. Klumker (14) meint: „Die Unwirtschaftlichkeit, die die Ursache der Verarmung ist, erscheine als notwendiger Teil der Wirtschaftsordnung, mit der daher die Verarmung unlöslich verbunden ist. Die Unwirtschaftlichkeit im Erwerb gibt kein Urteil über die wirtschaftliche Leistungsfähigkeit und die tatsächliche Leistung ab, noch weniger kann man mit ihr allein ein Urteil über die gesamte Persönlichkeit verbinden.“ Daraus ist künftig zu folgern, daß Armenpflege und Wohlfahrtspflege nicht mehr nebeneinander bestehen bleiben können, sondern in ein Tätigkeitsgebiet zusammengefaßt werden müssen. Die Entwicklung ist schon vorgezeichnet in der zunehmenden vorbeugenden Arbeit der Armenpflege, die ja über die frühere Begriffsgrenze vollständig hinausgreift. Die jetzt vom Volksinstinkt so nachdrücklich geforderte Arbeitslosenunterstützung ist der beste Beweis für die Unhaltbarkeit.

der Armenpflege im alten Sinne mit ihren entwürdigenden Bestimmungen. Nur ist im Volksbewußtsein neben dem Anrechtsbegriff die Erkenntnis von einer daraus erwachsenden Verpflichtung — vor allem zur Arbeitsleistung — noch nicht genügend entwickelt.

Man könnte einwenden, daß der Armenpflege sehr viele anheimfallen, die nicht nur aus wirtschaftlichen Gründen arbeitslos geworden sind. Für alle diese wird künftig die umfassend ausgebaute staatliche Fürsorge im Rahmen der Sozialpolitik einzugreifen haben. Trotzdem wird es immer Familien oder einzelne Persönlichkeiten geben, die durch innere Anlagen allein oder unter dem Einfluß von mißlichen äußeren Umständen heruntergekommen, sich aus eigener Kraft, selbst unterstützt von weitgehenden öffentlichen Fürsorgemaßnahmen, nicht mehr im Rahmen ihrer Klasse halten können oder noch weniger sich wieder erheben können, deren Wille gebrochen, deren Gefühl für alle höheren wirtschaftlichen, gesundheitlichen und erzieherischen, für geistige und politische Strebungen ertötet oder nicht vorhanden ist.

Solche leitungsbedürftige Menschen können vorläufig auch von den staatlichen Fürsorgemaßnahmen und einer noch so umfangreich ausgebauten Sozialpolitik durch den Staat allein nicht betreut werden, sondern werden auch künftig ein wichtiger Wirkungskreis für die erzieherische Beeinflussung durch ergänzende kirchliche und private Caritas bleiben. Doch wir müssen über den immer mit einer großen Abhängigkeit verbundenen Zustand der Erziehungsbedürftigkeit Erwachsener hinausstreben und durch geeignete Fortpflanzungsverhinderung Minderwertiger und in der Jugend wirksame erzieherische Maßnahmen zu erreichen suchen, daß die Zahl der nicht aus wirtschaftlichen Gründen der Fürsorge Anheimfallenden möglichst eingeschränkt wird.

Dagegen müssen alle allein aus wirtschaftlichen Ereignissen heraus der Unterstützung Bedürftigen ihre Wohlfahrt in irgend einer Form der gemischten Selbstverwaltung mitbeeinflussen können. Sie dürfen auf keinen Fall in ihrer politischen Stellung und wirtschaftlichen Freizügigkeit beschränkt werden. Nur so kann ihr Selbstvertrauen durch Selbsterziehung gestärkt werden, damit auch diese Volksgenossen ein sich herausbildendes soziales Verantwortlichkeitsgefühl im Staatsleben wirksam zur Geltung bringen können.

Bisher ist festgestellt, daß die Entwicklung unseres Gesellschafts- und Staatslebens die Wohltätigkeit, die Caritas, die private Fürsorge und Wohlfahrtspflege, die Armenpflege, die soziale Fürsorge zur Fürsorgepflicht des Staates heranbildet; daß also soziale Fürsorge und Sozialpolitik als Rechtsansprüche aller Volksgenossen gegen die Volksgemeinschaft in Erscheinung treten. Vorläufig muß jedoch für gewisse Fälle eine ergänzende karitative Wohlfahrtspflege vorhanden sein.

Diese Entwicklung mußte unscharf verlaufen, solange Staat und Volk zweierlei war, erst der Volksstaatsgedanke lenkt beide Ströme in ein Bett. Diese im Werden begriffene staatliche Fürsorgepflicht findet ihr Arbeitsgebiet in wirtschaftlichen, erzieherischen und gesundheitlichen Fragen. Wir müssen also die Sozialpolitik, die soziale Hygiene und soziale Pädagogik als staatliche Wohlfahrtspflege zusammenfassen.

Der Staat kann aber, zumal im gegenwärtigen Entwicklungszustand, nicht gleichzeitig allen Notwendigkeiten gerecht werden und sie mit gesetzlichen Maßnahmen regeln; er kann — besonders bei der gegenwärtig schlechten Lage

der Staatsfinanzen — nur Erprobtes verallgemeinern und durch Zwangsbefugnisse ununterbrochen fortführen. Es bleibt vorläufig der privaten Wohlfahrtspflege auf allen drei Gebieten noch viel Arbeit vorbehalten. Rein aus Zweckmäßigkeitsgründen muß die Trennung in staatliche und private Wohlfahrtspflege auch künftig aufrecht erhalten werden. Auf den Gebieten des Versuchens und der Vorarbeit muß schon mit Rücksicht auf den Staatssäckel den Fürsorgebestrebungen einzelner Persönlichkeiten, der Vereine und der kirchlichen Caritas immer ein gewisses Arbeitsfeld überlassen bleiben.

Die kirchliche Caritas muß noch für sich betrachtet werden. Ihre Sonderstellung beruht auf der Unmöglichkeit des Aufgehens der Kirche im Volksstaate. Die kirchliche Caritas ist anzusehen wie die Wohlfahrtsbestrebungen eines Privatmannes. Jedoch darf nicht vergessen werden, daß ihre gewaltigen an sich unschätzbaren Leistungen der Vergangenheit bisher dem Staat eine von ihm nicht ungerne hingenommene Bevormundung auferlegt hatten und dem Staate von ihm geschuldete Leistungen zu weitgehend abgenommen haben. Bei dem Vorhandensein verschiedener Konfessionen in Deutschland ergab sich daraus, je nach der Machtstellung der kirchlichen Gemeinschaften, eine recht unterschiedliche Wirksamkeit der Caritas.

Es muß künftig aus allgemeinem Staatsinteresse und mit Berücksichtigung der wirtschaftlichen Notlage ein Ausgleich zwischen Staat und Konfessionen angestrebt werden. Dieser wird auch zu der erstrebenswerten Zusammenarbeit der Konfessionen führen, die anstandslos geschehen kann, wenn sich nicht die einzelnen Konfessionen durch Machtansprüche, sondern allein durch den Gedanken der Nächstenliebe leiten lassen. Nur so können wir jetzt nach dem Zusammenbruch der Volkswirtschaft die schädlichen Wirkungen des Nebeneinander ausschalten. Darunter darf natürlich die religiöse Zielsetzung der kirchlichen Gemeinschaften nicht leiden, ebensowenig das soziale Verantwortlichkeitsgefühl. Beide sind in den einzelnen Persönlichkeiten verwurzelt, und beide müssen in die staatliche Wohlfahrtspflege als Triebfedern hinübergenommen werden.

Der Ausgleich in der Verfügung über die Geldmittel ist wohl am zweckmäßigsten so zu gestalten, daß durch hohe Steuern von allen Einkünften kirchlicher und privater Stiftungen und Schenkungen ein großer Anteil den staatlichen Fürsorgemitteln zufließt. Das gleiche ließe sich erreichen, wenn alle kirchlichen und privaten Wohlfahrtsbestrebungen mit den staatlichen Wohlfahrtsämtern in gemischtwirtschaftlichen Betrieben zusammenarbeiteten, zu denen sie einen erheblichen Teil ihrer Einnahmen zuzuschießen hätten. Die kirchlichen und privaten Leistungen blieben dann um diese Abgaben verkürzt für die noch nicht von der staatlichen Wohlfahrtspflege erfaßbaren Notfälle wirksam, und würden immer bahnbrechend und auf die zum Bürokratismus neigende staatliche Verwaltungstätigkeit in der Wohlfahrtspflege veredelnd wirken.

Je mehr sich künftig die staatliche Wohlfahrtspflege entfaltet, desto stärker wird, schon durch die Verkürzung der Geldmittel auf kirchlicher und privater Seite, sich deren Tätigkeitsgebiet einschränken. Das wäre an sich kein Fehler, sondern eher ein Vorteil. Das Tätigkeitsgebiet der Sozialpolitik und der sozialen Hygiene eignet sich besser für den Staatsbetrieb, für gemischtwirtschaftliche Verwaltung, während die soziale Pädagogik am nachhaltigsten Ergänzung

durch die Kirche und private Wohltätigkeit braucht. Denn die staatliche Schule kann die Erziehung neben dem Elternhaus allein nicht leisten. Die religiöse und kulturelle Beeinflussung, die seelsorgerische Fürsorgetätigkeit käme so wieder nachdrücklicher an die dazu Berufenen, weil sie ganz besonders auf die Tätigkeit von Mensch zu Mensch angewiesen ist.

Wie kommt es nun, daß wir in Deutschland trotz unserer schon recht umfangreichen staatlichen Wohlfahrtspflege durch die Sozialpolitik keine größere Zufriedenheit in breiten Volksschichten erreicht haben? Unsere Sozialpolitik war zu einseitig ausgerichtet. Sie ging von dem leitenden Gedanken aus, daß das Anrecht auf die staatliche Fürsorge sich auf geleisteter wirtschaftlicher Arbeit begründe. Sie wollte zu ausschließlich das Wirtschaftsleben der Menschen sichern, dazu wurden wirtschaftliche Maßnahmen und Hilfen ausgebaut. Christian sagt: „daß man sich in der Sozialversicherung fast ausschließlich auf die Geldunterstützung der unbemittelten Invaliden und Kranken beschränkt habe, selbst in der Krankenversicherung, die die Gesundheitsfürsorge nur ganz nebenbei gestattete.“ Nun entbehrt die wirtschaftliche Hilfe bei eingetretener Notlage völlig der vorbeugenden und erzieherischen Wirkung und schaltet geistige Beziehungen zwischen Spender und Schützling aus, die durch Bürokratismus im Großbetriebe ersetzt wurden. Sobald sich aber die staatliche Wohlfahrtspflege nachdrücklicher mit der Entstehung der wirtschaftlichen Notlagen befassen würde, müßte sie die keineswegs ausschließliche Abhängigkeit des Lebens von den wirtschaftlichen Bedingungen erkennen; müßte sie die engste Wechselbeziehung zwischen Wirtschaftsleben, Gesundheitszustand und sittlicher Einstellung der einzelnen Volksglieder feststellen. Der Versicherte darf nicht ein stumpfsinnig Empfangender bleiben, sondern muß aus sozialem Verantwortungsgefühl seine geschulte Willensbildung tätig zur Ausgestaltung der unsicheren Lebensverhältnisse einsetzen können.

Man kann sich in der Geschichte und Volkswirtschaft nicht wie in der Naturwissenschaft mit der Fragestellung nach Ursache und Wirkung begnügen. Es handelt sich im Leben der einzelnen und der Völker um Kraftströme, die, teils körperlich, teils geistig, auf den einzelnen von den Vorfahren überkommen, mit Kraftströmen in Wechselbeziehung stehen, die durch Erziehung und Umweltverhältnisse im weitesten Sinne gebildet werden. Daraus ergibt sich mit zwingender Notwendigkeit das Versagen überwiegend wirtschaftlicher Betrachtungsweise und die Ergebnislosigkeit rein wirtschaftlicher Hilfe bei scheinbar wirtschaftlichen Schädigungen.

In der Kranken- und Unfallversicherung ist der Vorbeugegedanke als Krankheits- und Unfallverhütung innerhalb der gewerblichen Betriebe von Jahr zu Jahr weiter ausgebaut. Hier bei den vorbeugenden Maßnahmen offenbart sich das Durcheinandergehen und Verschmelzen von Sozialpolitik und sozialer Hygiene. Doch für den erwerbstätigen Menschen ist fern vom Arbeitsplatz, an dem er ja nur den dritten Teil des Tages zubringt, der Vorbeugegedanke noch nicht genügend wirksam geworden. Auf körperlichem und seelischem Gebiete müssen die staatlichen Vorbeugegedanken in das öffentliche Leben außerhalb der Arbeitsstätten und in das Familienleben hineingetragen werden, weil der einzelne Mensch heute gar nicht mehr in der Lage ist, sich seine Lebensverhältnisse so zu gestalten, wie es seine wirtschaftliche, körperliche und seelische Gesundheit bedingen.

Staatliche und private Wohlfahrtsmaßnahmen müssen durch Hebung des Familiensinnes menschenwürdige Zustände im Volkskörper anstreben, die bei der einseitigen Überschätzung wirtschaftlicher Notstände gelitten haben. Klumkers Ansicht scheint nicht umfassend genug zu sein, wenn er jede Erzeugung einer bestimmten Gesinnung beim Bedürftigen ablehnt, weil der Zweck der Fürsorge rein wirtschaftlicher Natur sei. Klumker schreibt selbst an anderer Stelle: „Persönliche Mängel irgendwelcher Art, ob rein wirtschaftlicher Natur, ob zugleich in Fehlern des Charakters, Willensschwäche, Trägheit und anderem begründet, finden sich so ziemlich bei jedem Armen, wobei immer wieder festzuhalten ist, daß die Frage der Schuld gar nichts damit zu tun hat. Der Versuch, den Menschen wieder richtig einzustellen, setzt oft eine Änderung seines Charakters und mancher seiner Anschauungen und Empfindungen voraus. Die Unfähigkeit, sich wirtschaftlich zum Leben zu stellen, beruht manchmal auf einer Unfähigkeit, sich überhaupt zum Leben richtig zu stellen. Die wirtschaftliche Erziehung wird deshalb gar oft eine weitgehende Einwirkung auf den Bedürftigen nötig machen: sie wird nicht selten erleichtert, wenn es gelingt, seine seelische Stimmung zu heben, eine starke feste Lebensauffassung in ihm zu wecken.“ Schlosser (15) meint: „das letzte Ziel liegt nicht auf wirtschaftlichem Gebiete. Die wirtschaftliche Hilfe und Erziehung ist nur Mittel für die gesamte Charakter- und Seelenbildung.“

Doch darf diese Erziehung weder religiös noch parteipolitisch einseitig ausgenutzt werden, sondern muß in erster Linie rein menschlich gehandhabt werden. Auch hier wieder ist Vorbeugen besser als nachträgliche Heilungsversuche. Darum muß künftige Jugenderziehung die Entwicklung einer starken festen Lebensauffassung durch Charakterbildung, Stärkung des Willens, Entwicklung von Verantwortlichkeitsgefühl, Fleiß und Beharrlichkeit möglichst sicher stellen, damit nicht beim Erwachsenen nachgeholt werden muß, was in der Jugenderziehung versäumt ist. Auf die Mitwirkung der Kirche und der karitativen Arbeit einzelner neben Schule und Haus ist schon hingewiesen. Gerade innerhalb der Familie hat der Arbeitsplatz der privaten Wohlfahrtspflege vorläufig noch zu liegen. Dort kann sich freie Liebestätigkeit von Mensch zu Mensch und ein karitativ fühlendes Herz in allen Nöten der Volksgenossen am nachhaltigsten auswirken, ganz gleich ob es einem privaten Wohltäter oder einem staatlich angestellten Wohlfahrtsbeamten angehört.

In der Familie haben wir es mit Schäden wirtschaftlicher, gesundheitlicher und sittlicher Art zu tun. Selten wird sich deren Entwicklungsgang rein darstellen lassen. Daher ist fraglich, ob sich bei der Durchführung der Wohlfahrtsmaßnahmen innerhalb der Familien diese drei Gesichtspunkte streng trennen lassen. Christian¹⁾ begründet eine solche Trennung und meint, daß aus praktischen Gesichtspunkten die Wohlfahrtspflege durch eine fachliche Vertiefung ihrer Ausübung nur gewinnen könne.

Bisher ist die Entwicklung der Wohlfahrtspflege so verlaufen, wie Christian fordert. Wir haben eine sehr weitgehende fachliche Trennung, besonders auf dem Gebiete der gesundheitlichen Fürsorge; z. B. Fürsorger und Fürsorgerinnen für Säuglinge, Kleinkinder, Jugendliche, für Tuberkulöse, Geschlechtskranke und Trunksüchtige. Es gibt Schulschwester und Schulpflegerinnen, Wohnungs-

¹⁾ c. a. a. O.

kontrollleure und Wohnungsfürsorgerinnen, Armenpfleger, Jugendpfleger, Berufsvormünder usw.

Diese Aufspaltung scheint eine große Gefahr in sich zu bergen. Zu weitgehende Fachausbildung muß bei den Fürsorgenden die Einheitlichkeit des Lebensbildes zerstören oder läßt nur nach mühevoller Arbeit ihren Erwerb zu. Zwar ist die Aufgabe groß, sich auf allen drei Gebieten, dem volkswirtschaftlichen, sozialhygienischen und sozialpädagogischen, in der Ausbildungszeit ausreichende Kenntnisse anzueignen. Doch müßte sich die Gefahr oberflächlicher Ausbildung durch Zurücktretenlassen des allzuviel Besonderen mit Rücksicht auf die allgemeinen Zusammenhänge beseitigen lassen. Alles Besondere könnte der eigentlichen Berufstätigkeit vorbehalten werden. Eine Wohlfahrtschule oder soziale Frauenschule kann gar nicht fertige Fürsorgerinnen entlassen. Unsere Überschätzung des tatsächlichen Wissens läßt den gesunden Menschenverstand nicht selten zu kurz kommen, der im Besitz der großen führenden Gedanken sich in den doch nicht mit den Schulbeispielen übereinstimmenden Fällen im Leben zurechtfinden muß und kann. Umfangreiches Wissen kann in der Fürsorge keineswegs wertvolle Charaktereigenschaften ersetzen, sondern sie höchstens ergänzen.

Aus einer übertriebenen Arbeitsteilung mit Rücksicht auf eine scheinbare Wirtschaftlichkeit kann nur die Bureaucratie Vorteile ziehen, die gerade in der Wohlfahrtspflege peinlich vermieden werden muß.

Für die Leitung der künftig zu errichtenden Wohlfahrtsämter werden in erster Linie auch in Verwaltungs- und Erziehungsfragen geschulte Ärzte zu berücksichtigen sein. Denn die Folgen des Krieges und der Massenverletzung, der Wohnungsnot und Gesundheitsgefährdung werden den Schwerpunkt der staatlichen Wohlfahrtspflege auf die soziale Hygiene legen müssen. Ein Wiederaufbau kann nicht oben und unten gleichzeitig begonnen werden. Wir müssen zu einer neuen Wertung der Einzelgebiete kommen und der äußeren Zwangslage entsprechend mit dem Wichtigsten aus Sparsamkeitsgründen anfangen. Darum muß Wohnungs- und Gesundheitsfürsorge in den Mittelpunkt gerückt werden, um für die neue Wirtschaft und sittliche Gesundung tragfähige Grundlagen zu schaffen.

Ein Teil der Ärzte wird die bisherigen heilenden Aufgaben weiter zu versehen haben, ein anderer Teil wird ausschließlich als Gutachter in der Kriegsbeschädigtenfürsorge tätig sein müssen. Diese Gutachtertätigkeit wäre auszubauen für das ganze Arbeitsgebiet der Landesversicherungsanstalten und als Fortsetzung der Schularztstätigkeit für fortlaufende Gesundheitsüberwachung bei den Krankenkassenmitgliedern und ihren Familien. Ein dritter Teil der Ärzte würde in Zusammenarbeit mit Wohlfahrtsämtern die Gesundheitsfürsorge im einzelnen auszuführen haben. Erst so wäre durch eine notwendige Arbeitsteilung — die selbstverständlich nicht für Stadt und Land gleichmäßig sofort durchgeführt werden kann — der Ring von Schäden heilender, feststellender und vorbeugender Tätigkeit geschlossen, die ihre drei Stützpunkte fände in den Kliniken und Krankenhäusern, den Beobachtungskrankenhäusern und Wohlfahrtsämtern. Auf diesem Wege würde sich bei weitgehender Mitarbeit der praktischen Ärzte die Bekämpfung der Volkskrankheiten nach großen einheitlichen Gesichtspunkten im Rahmen der staatlichen Wohlfahrtspflege auf dem besonderen Gebiete der sozialen Hygiene durchführen lassen.

Eine so neben die Sozialpolitik tretende soziale Hygiene, beide unterstützt von der sozialen Pädagogik, wird, mit den beiden Nachbargebieten zur staatlichen Wohlfahrtspflege zusammengefaßt, die sozialen Gegensätze dem Ausgleich näher bringen; denn das soll ja nicht nur die Aufgabe der Sozialpolitik, sondern der ganzen Wohlfahrtspflege sein. Das Nebeneinander von Volkswirt, Arzt und Pädagoge muß in gemeinsamer Arbeit endlich zu einem planvollen Miteinander im Dienste am Volkswohle werden.

Die Aufgabe der Forscher und Denker auf allen Gebieten ist es, aus der Vielfältigkeit ihrer Sonderfächer die grundlegenden Tatsachen vereinfacht darzustellen, damit im Besitze solchen Wissens jeder Wohlfahrtsbeamte die anderen wieder verstehen lernt, denn nur dann ist ersprießliche Zusammenarbeit möglich. In einem Überblick über die soziale Fürsorge auf dem Gebiete der sozialen Hygiene ist von Dresel (16) ein solcher Versuch gemacht. Vom volkswirtschaftlichen Standpunkt behandelt Kindermann (17) diese Fragen eingehend und entwirft ein gewaltiges Bild von der sozialen Schöpferkraft im Aufbau Deutschlands.

Die Beantwortung der Frage, warum wir es in Deutschland trotz unserer schon weitgehend ausgebauten Sozialpolitik und Fürsorge zu keiner größeren Zufriedenheit unseres Volkes gebracht haben, ist nun gegeben. Die Überbetonung der wirtschaftlichen Seite der Lebensnöte, die oft zu einseitige biologische Behandlung der gesundheitlichen Schäden und die Vernachlässigung der erzieherischen Fragen, besonders der Willensbildung, in Schule und Haus hat zu einem Mißklang in unserer öffentlichen und privaten Fürsorge geführt.

Den Schützlingen wurden die Hilfen nicht annehmbar gemacht. Von außen suchte man an die Hilfsbedürftigen heranzutragen, was sie sich nicht zu eigen machen konnten. Trotz und Ablehnung konnten in ihnen nicht überwunden werden; Mangel an Bildung und Erziehung verhinderten sie, mit dem Darbotenen das Bezweckte anzufangen. Fehlendes soziales Verantwortlichkeitsgefühl und soziales Gewissen konnte ihnen durch äußeren Zwang nicht eingepflanzt werden.

Wenn wir hoffen dürfen, daß das Volk unter den neuen Lebensbedingungen zum Bewußtsein seiner sozialen Verantwortlichkeit kommt, wenn es wirklich sein Geschick künftig selbst gestalten wird, wie jetzt verheißen ist, dann wird auch der Rechtsstandpunkt bei der Ausgestaltung aller Fürsorgemaßnahmen sich nachdrücklicher geltend machen als bisher. Die sittliche Vertiefung beim Ausbau wie bei der Aufnahme der Fürsorgemaßnahmen muß zu einer gesteigerten Zufriedenheit im Volkskörper führen. Dann wird das Recht auf Arbeit, auf Gesundheit, auf Erziehung seine letzte Bedeutung gewinnen, wenn es gelingt, das Bewußtsein von diesen Rechten auch mit der Erkenntnis von den daraus erwachsenden Pflichten zu verschmelzen.

Nachdrücklich soll das Recht auf Gesundheit jedes Menschen in den Vordergrund gestellt werden. Vom Gesundheitszustand hängt letzten Endes das Wohlbefinden, die geistige und wirtschaftliche Entwicklung jedes einzelnen und der ganzen Gesellschaft ab. Die Zahl geistig und körperlich gesunder, tüchtiger Einzelwesen bestimmt die Leistung der Gesellschaft; je größer diese Zahl ist, desto größer wird die Aussicht sein, sich für die Zukunft lebensfähig zu erhalten. Teile der Gesellschaft, wie Heranwachsende, die mit der Fortpflanzung beschäftigten Frauen, die an heilbaren Krankheiten leidenden und die besonders

schweren Umweltschäden ausgesetzten Menschen werden immer vorübergehend unterwertig in ihren Leistungen sein. Ein anderer großer Teil wird es dauernd sein, wie geistig und körperlich Minderwertige, unheilbare Kranke und die alten, nicht mehr erwerbsfähigen Menschen. Alle Bemühungen zur Aufbesserung der Lebenslage dieser vorübergehend oder dauernd Unterwertigen fördern die Gesamtleistung der Gesellschaft, führen über die soziale Hygiene hinaus zur Rassehygiene.

Bei ihrer Auswirkung muß klar sein, daß die Mittel nicht nur heilend, sondern vorwiegend vorbeugend angewandt werden müssen, selbst wenn die Maßnahmen in die persönliche Freiheit des einzelnen tief eingreifen. Denn alle dem Einzelwesen zukommenden Umweltverbesserungen können immer nur seine Gesundheit günstiger gestalten, aber seine ererbte Minderwertigkeit niemals beeinflussen und ihre Weitervererbung nicht verhindern. Ein die Fortpflanzung begünstigender oder nicht verhindernder Minderwertigenschutz müßte sogar zu einer Verschlechterung der Rasse führen. Daher führt jede recht verstandene soziale Fürsorge folgerichtig zur Forderung rassehygienischer Schutzmaßnahmen für die Gesellschaft.

Die sozialhygienischen Maßnahmen dürfen sich nicht nur auf das körperliche Wohlbefinden erstrecken, sondern müssen die Nervenhygiene im Sinn Forels (18) einschließen und die Entwicklung sittlicher Persönlichkeiten begünstigen. Denn trotz körperlicher Gesundheit können sittlich verwaahlte Glieder das Bestehen der menschlichen Gesellschaft gefährden. Eine einseitig medizinisch-biologisch ausgerichtete soziale Hygiene würde sich eines tiefgreifenden Einflusses auf die menschliche Gesellschaft berauben. Neben der Einschränkung der Zahl der dauernd körperlich und geistig Minderwertigen muß durch Ausbildung des sozialen Verantwortlichkeitsgefühls, des Gemeinschaftsgefühls auf Grundlage gegenseitiger Achtung der Schatz sozialer Tugenden so gefördert werden, daß die wechselseitigen Beeinträchtigungen innerhalb des Gesellschaftslebens vermindert werden.

Betrachten wir rückblickend die Zielsetzung unseres Gesellschaftslebens vor dem Kriege, um einen Ausblick für die Zukunftsaufgaben zu gewinnen. Das Wirtschaftsleben stand ausschließlich im Dienste ichtsüchtiger Bestrebungen. Von der weiteren Steigerung der Industrialisierung erwartete man alle Hilfen, um die wachsende Bevölkerung ausreichend unterhalten zu können. Schnelles Bevölkerungswachstum hielt man für das größte Glück eines Volkes, weil man dem Zahlen- und Machtwahn zuneigte.

Darüber wurde vergessen, die Lebens- und Glücksmöglichkeiten der einzelnen Volksschichten gegeneinander abzuwägen. Man sorgte nicht ausreichend für einen Gleichgewichtszustand zwischen Wirtschafts- und Kulturbedürfnissen. Voller Stolz wurde festgestellt, daß die durchschnittliche Lebensdauer der Menschen unter den Wirkungen einer gehobenen Lebenshaltung sich erheblich gegen früher verlängert hätte. Nun hat sich aber unter deren Einfluß bei Mitwirkung der Heilkunde und der sozialen Versicherungsgesetzgebung die Lebenserwartung der handarbeitenden Kreise nicht im gleichen Maße gebessert wie die der oberen und mittleren Schichten. Außer auf besondere Berufsschädigungen ist das wohl darauf zurückzuführen, daß die Auswirkungen der Verwaltungshygiene aus Mangel an Mitteln nicht nachhaltig genug in die unteren Volksschichten bis in die Höhlen der Armut, der Laster, zu den vielen kleinen,

durch ihre Dauerwirkung weiteste Volkskreise so entnervenden Krankheiten hineinreichten.

Es kommt noch hinzu, und darauf hat Grotjahn (19) besonders hingewiesen, daß viele alltäglich vorkommende Krankheiten, an die wir uns als an etwas Selbstverständliches gewöhnt haben, jeder ärztlichen Behandlung trotzen. Gerade diese alltäglichen unbeeinflussbaren Krankheiten machen ungezählte Massen der unteren Volksschichten dauernd minderwertig, erst in der körperlichen Leistungsfähigkeit, um sie dann langsam schleichend seelisch zu zermürben.

Wir dürfen diese aus der Armut erwachsenden körperlichen und seelischen Leiden nicht unterschätzen, sie ebnen den ansteckenden Krankheiten die Wege, sie setzen die Widerstandskraft gegen tödliche Erkrankungen herab. So konnten diese immer noch unter den unbemittelten Volksgenossen eine größere Ausbeute an Toten halten als unter den besser gestellten Schichten. Diese übermäßige Sterblichkeit in den handarbeitenden Kreisen vermehrte stets die Zahl der Witwen und Waisen, warf ganze Familien aus einer stetigen Lebensbahn und stürzte immer wieder Tausende von Kindern ins Elend, da ihnen die Leitung und Führung der Eltern genommen wurde.

Die Krankheit war neben der wirtschaftlichen Not die größte Ursache der Armut. Wie Wilbrandt (20) nachdrücklich hervorhebt, sorgten Krankheit und wirtschaftliche Depressionen in Wechselwirkung dafür, daß die Armut nicht in dem Maße abnahm, wie der gesamte Volksreichtum zunahm. Die wirtschaftliche Hebung der Lebenshaltung drang nicht nachhaltig genug bis in die letzten Tiefen des Volkskörpers vor. Und selbst in den kaufkräftiger werdenden Schichten wurde dieser äußere wirtschaftliche Aufschwung zum großen Teil nicht nützlich verwendet für die Gesunderhaltung und die Kulturbedürfnisse.

Unter dem Einflusse der materialistischen Weltanschauung wurden diese Schichten durch Alkoholismus und niedrige Vergnügungssucht zur Verkümmern ihrer Daseinsfreude und zu einer Verarmung an Gemütswerten geführt. Hemmungslose Ichsucht griff um sich, kümmerte sich nicht um das Recht auf Gesundheit des Mitmenschen und erschwerte Fortschritte in der öffentlichen Gesundheitspflege gerade in den Kreisen, die ihrer am meisten bedurften.

Nun hat uns das Schicksal nach schwerem Krieg zusammenbrechen lassen. Sollen wir etwa anstreben, durch unmaßig gesteigerte Arbeit jenes alte Ziel der Vorkriegszeit wieder zu erreichen? Die Arbeit von Generationen würde nicht reichen und würde uns schließlich nach endlosen Plagen nur auf den Zustand vor dem Kriege zurückführen, der sich als so verderblich erwies und würde uns in keiner Weise alles das, was uns damals fehlte, verschaffen. Dies Ziel müssen wir ablehnen. Wir müssen endlich den Menschen über die Wirtschaft stellen, wir können nur menschenwürdig leben, wenn die Wirtschaft uns untertan und nicht mehr unser Sklavenhalter ist.

Das neue Ziel liegt im Geistigen. Kultur darf nicht nur im Besitz einer kleinen Schicht sein, sondern muß Gemeineigentum eines möglichst großen Volksteiles werden. Wir dürfen nicht nur Sachgüterökonomie treiben, sondern müssen in erster Linie auf der Grundlage eines gesicherten Gesundheitszustandes seelische Güter pflegen. Es wurde gezeigt, wie wir zweckmäßige Zeitausnutzung bisher nur im Hinblick auf die Herstellung und den Verbrauch der Sachgüter

kannten, nicht aber zum Heile des Gesundheits-, Geistes- und Seelenlebens weitester Bevölkerungsschichten. Hier liegt der Schlüssel zur deutschen Zukunft, wenn wir dem Wink des Schicksals Folge leisten.

Gelingt es uns, die Gesundheit in den Brennpunkt der Kulturbestrebungen zu rücken, räumen wir dem Recht auf Gesundheit neben dem Recht auf Arbeit und Erziehung in allen Schichten des Volkes seinen Platz ein, dann werden wir ein glücklicheres Volk aus dem Zusammenbruch emporführen. Wir müssen lernen, die Armut nicht nur durch wirtschaftliche Maßnahmen verhüten zu wollen, sondern sie zurückdämmen durch Maßnahmen der Krankheitsverhütung und Erziehung. Wir müssen alle Errungenschaften der Verwaltungshygiene und der sozialen Fürsorgebestrebungen nachdrücklicher auf die unteren Schichten einwirken lassen, denn sie haben sie nötiger als die oberen Schichten.

Alle nur erreichbaren Mittel müssen flüssig gemacht werden, um die notwendigen Gesundheitsmaßnahmen in den riesigen Mietskasernen, den Proletariervierteln unserer Städte durchzusetzen. Auf das Land müssen die vorbeugenden Bestrebungen hinausgetragen werden, wo jetzt die hygienischen Zustände oft viel schlechter sind als in den neueren Stadtvierteln unserer Städte. Die jetzt noch rückständigen Bezirke müssen endlich auf den Zustand der Gesundheitspflege der jetzt schon zahlreich vorhandenen guten gebracht werden, um die ständige von diesen vernachlässigten Gegenden und Bezirken ausgehende Gefährdung der Allgemeinheit auszuschalten.

Außer den bisher üblichen Maßnahmen der Verwaltungshygiene ist Aufklärung nötig (siehe Fischer - Defoy [21]), Belehrung, Erziehung in allen Fragen der persönlichen Körperpflege. Wir müssen das ganze Volk durchdringen mit dem Glauben an die Kraft eines persönlichen Verantwortungsgefühls jedes einzelnen zur Verhütung der gemeinsamen Gesundheitsschädigungen. Nur auf Wissen um die Dinge, das in weiten Kreisen fehlt, nur auf innerem Erleben dieser Notwendigkeit kann das Recht auf Gesundheit aufgebaut werden.

Der Staat, die Öffentlichkeit muß allen Volksgenossen Mittel und Wege zugänglich machen, um die Krankheiten in ihrer Entstehung zu erkennen und zu bekämpfen. Denn es ist eine der sichersten Tatsachen der gesamten Heilkunde, daß im Anfang des Leidens oft Hilfe gebracht werden kann, die bei vorgeschrittenem Leiden versagt. Dazu sind planmäßige Massenuntersuchungen aller Altersklassen möglichst in Anlehnung an die Krankenkassen notwendig. Der Hunger nach Gesundheit muß geweckt werden, er muß überall und für jeden schnellste, wo es notwendig ist, kostenlose Befriedigung finden. Die Freude an der eigenen Gesundheit, am Wohlergehen der Kinder wird die Arbeitsfreude nachhaltig beeinflussen.

Nicht um der Arbeit willen wird es uns gelingen, die Arbeitsfreude wieder zu heben, das alte Ziel wird instinktiv vom Volke abgelehnt; wir können nur zu einer neuen segensreichen Arbeit kommen, wenn wir als Ziel ein neues geistiges und körperliches aufstellen, das endlich auch für den handarbeitenden Menschen das Leben lebenswert macht. Das ist ein Menschheitsziel für alle und kein Klassenziel zur weiteren Bereicherung der Besitzenden. Es ist nicht der Kommunismus und eine öde Gleichmacherei, die nur einebnen und alle Tüchtigkeit untergraben würde, sondern es ist die aus Menschenliebe geborene Einsicht der von der Natur besser Begabten und vorteilhafter für den Kampf ums Dasein

Ausgerüsteten, ihre Leistungen mit den Schwächeren zu teilen, d. h. die Schwächeren so zu fördern, daß sie trotz ihrer naturgegebenen Nachteile doch möglichst weit in der Erringung und Teilnahme an den Sachgütern und der Daseinsfreude kommen. Nur geistige Führer sind berufen, das Volk zu den Quellen seiner Kulturgüter zu führen. Das verlangt Selbstlosigkeit und Opfersinn von den Führern, ihr Lohn liegt einzig in der Tat. Das setzt Vertrauen, guten Willen und Gefühl für Abstand bei den zu Führenden voraus. Der Einzelvorteil muß hinter dem Allgemeinwohl zurücktreten. Solcher soziale Geist muß sich in der staatlichen Wohlfahrtspflege auswirken: in der Sozialpolitik als Ausgleich in der Wirtschaftsbeteiligung, in der sozialen Hygiene als gemeinsame Förderung der Gesundheit, in der sozialen Pädagogik als Verallgemeinerung der Geistes-, Willens- und Herzensbildung. Dann erheben wir uns zu einer menschenwürdigen Gesellschaft, die weitgehend von einseitiger politischer Beeinflussung der um die Macht ringenden Klassen befreit wäre.

Jugendfürsorge.

Die Altersgruppen der Jugendlichen gliedern sich in: 1. das Säuglingsalter, 2. das Kleinkindesalter bis zum 6. Lebensjahr, 3. das Schulalter von 6—14 Jahren, 4. das Alter der schulentlassenen Jugend vom 14.—18. Jahre.

Untrennbar von der sozialen Notlage der Säuglinge ist die Gefährdung der Mütter in Schwangerschaft, Entbindung und Wochenbett. Daher soll die Mutterschaftsfürsorge zuerst besprochen werden.

Es fehlte bisher jede rechtlich gewährte Schwangerschaftsunterstützung für die letzten sechs Wochen und, besonders mit Rücksicht auf die große Zahl lediger Mütter, an Möglichkeiten, die Schwangeren in Gesundheits-, Rechts- und Wirtschaftsfragen zu beraten, wie es die Stadt Berlin in der Verbindung von Vormundschaftsamt und Fürsorge für die Schwangeren anstrebt. Pryll (22) schreibt: „Die ärztliche (geburtshilflich-spezialistische) Beratung — nicht Behandlung, die dem Arzte der Wahl überlassen bleibt — hat zunächst diagnostisch prophylaktischen, sodann erzieherischen Zweck, indem den Schwangeren eine Hygiene und Diätetik der Schwangerschaft, der Geburt und des Wochenbettes vermittelt und — besonders in der Frühgravidität — immer wieder die Heiligkeit der Schwangerschaft, Achtung und Ehrfurcht vor ihrer Leibesfrucht vorgeführt wird.“ In den letzten sechs Wochen vor der Entbindung ist die Notlage der unehelichen Mütter oft groß und ein Ausbau der Fürsorgemaßnahmen dringend nötig. Für solche Schwangeren müßte mehr Gelegenheit zur Aufnahme als Hausschwangere in Wöchnerinnenheimen und Entbindungsanstalten geboten werden. Dort könnten sie leichte nützliche Arbeit verrichten und durch ärztlichen Rat für die Mutterschaft erzogen werden.

Beachtenswert sind Nassauers (23) Vorschläge, der nachdrücklich zur Steuerung der Not unehelicher Mütter und im Kampf gegen die Fruchtabtreibung Mutterhäuser in der Form vervollkommneter Findelhäuser fordert.

Die Fürsorge für die Entbindung war durch RVO. noch nicht glücklich gelöst. Zwar konnten die Kassen nach § 198 RVO. Hebammendienst und ärztliche Geburtshilfe freiwillig gewähren, lehnten aber meistens bei normalen Entbindungen Leistungen ab. Zur Abstellung der Schwierigkeiten bei Durchführung einer Niederkunft in den häufig recht ungeeigneten Wohnungen weitester

Volkskreise stellen oder verleihen Hauspflegevereine die notwendigsten Gegenstände und suchen während des Wochenbettes den Frauen bedürftiger Familien die Haushaltsarbeit abzunehmen.

Nicht nur für uneheliche Mütter, sondern auch für andere notwendige Fälle müßte die Pflege in den Entbindungsanstalten verlängert werden können, damit — wenigstens nicht aus Platzmangel vor Beendigung des Wochenbettes — die jungen Mütter nicht aus der Anstalt entlassen werden müssen. Auch hier würden die von Nassauer geforderten Mütterhäuser dankbare Aufgaben finden. *Dora Landé* (24) zieht eine staatssozialistische Lösung der Mütterhäuserfrage der jetzt herrschenden individualistischen vor.

Die vor der Ehe versicherungspflichtigen Frauen der erwerbstätigen Schichten konnten sich, worauf *Marie Baum* (25) nachdrücklich hingewiesen hat, die Vorteile des Mutterschutzes der Krankenkassen durch freiwillige Weiterversicherung erhalten. Die Möglichkeit kam früher für alle gegen Lohn oder Gehalt von weniger als 2000 Mark beschäftigten Frauen in Betracht.

Eine besondere Mutterschaftsversicherung ist glücklicherweise nicht zur Einführung gekommen. Man hat, wie es sich auch im Kriege bewährt hatte, die Mutterschaftsversicherung den Krankenkassen übertragen, leider aber nicht gleichzeitig ihre beste Ergänzung, die obligatorische Familienversicherung, mit eingeführt.

Nach dem Gesetz vom 26. IX. 1919 über Wochenhilfe und Wochenfürsorge sind jetzt Regelleistungen der Krankenkassen: Krankenhilfe, Wochenhilfe, Sterbegeld und Familienwochenhilfe. Als Wochenhilfe erhalten Wöchnerinnen, die im letzten Jahre vor der Niederkunft mindestens sechs Wochen hindurch auf Grund der RVO. oder bei einer Knappschaftskasse gegen Krankheit versichert waren:

1. Einen einmaligen Beitrag zu den Kosten der Entbindung in Höhe von 50 Mark (25 Mark)¹⁾.
2. Ein Wochengeld in Höhe des Krankengeldes, jedoch mindestens 1,50 Mark (1 Mark) täglich, einschließlich der Sonn- und Feiertage für zehn (acht) Wochen, von denen mindestens sechs (sechs) in die Zeit nach der Niederkunft fallen müssen.
3. Eine Beihilfe bis zum Betrage von 25 Mark (10 Mark) für Hebammendienste und ärztliche Behandlung bei Schwangerschaftsbeschwerden.
4. Ein Stillgeld in der Höhe des halben Krankengeldes (von 50 Pfg.), jedoch mindestens 75 Pfg. täglich, einschließlich der Sonn- und Feiertage bis zum Ablauf der zwölften Woche nach der Niederkunft für die Dauer des Stillens.

Die Kassensatzung kann die Dauer des Wochengeldbezuges bis auf 13 Wochen, des Stillgeldbezuges bis auf 26 Wochen erweitern.

Als Familienwochenhilfe erhalten versicherungsfreie Ehefrauen, Töchter, Stief- und Pflegetöchter der Versicherten, die mit diesen in häuslicher Gemeinschaft leben, im Falle der Niederkunft die Leistungen der Wochenhilfe als Wochengeld von 1,50 Mark und Stillgeld von 75 Pfg. für den Tag. Beide Zahlungen können auf die Höhe des halben Krankengeldes des Versicherten erhöht werden.

¹⁾ Die Zahlen in Klammern geben die Sätze der Reichswochenhilfe im Kriege an.

Nach § 17 des Gesetzes erhalten minderbemittelte Wöchnerinnen, für die nach den vorstehenden Vorschriften kein Anspruch auf Wochenhilfe besteht, aus Mitteln des Reiches eine Wochenfürsorge. Als minderbemittelt gelten verheiratete Wöchnerinnen, deren Gesamteinkommen mit dem des Ehemannes im der Entbindung vorangehenden Jahre oder Steuerjahre den Betrag von 4000 Mark (zuzüglich 500 Mark für jedes vorhandene Kind unter 15 Jahren) nicht übersteigt. Zweitens unverheiratete Wöchnerinnen mit einem entsprechenden Einkommen von nicht über 4000 Mark zuzüglich 500 Mark für jedes vorhandene Kind unter 15 Jahren.

An diesem Gesetz hat Schmidt (26) scharfe Kritik geübt und durch Beibringung praktischer Beispiele viele Unklarheiten nachgewiesen. Z. B. war es danach möglich, daß versicherungsfreie Ehefrauen, wenn sie sich selbst versicherten, doppelte Leistungen erhalten konnten.

Vom sozialhygienischen Standpunkt erhebt Holtzmann (27) ernste Bedenken. Er beanstandet, daß alle versicherungsfreien Töchter, Stief- und Pflegetöchter Anspruch auf Wochenhilfe haben, wenn sie in häuslicher Gemeinschaft mit dem Versicherten leben. Manche Herumtreiberin könne so leicht durch Zuzug in das elterliche Haus vor der Niederkunft sich Anrecht auf die Wochenhilfe erwerben, die nicht im Sinne des Reichsbürgers und der Krankenkassenmitglieder läge. Noch weniger einverstanden ist er mit der Einbeziehung jeder unverheirateten nicht versicherungspflichtigen Wöchnerin, deren steuerbares Einkommen unter der festgesetzten Grenze bleibt. Er befürchtet, daß dadurch gerade der geheimen und öffentlichen Prostitution aus Reichsmitteln durchaus unerwünschte Vorteile verschafft werden.

Dazu ist zu sagen, daß eine Mutterschaftsversicherung keineswegs durchgreifende Unterschiede zwischen ledigen und verheirateten Müttern machen darf. Ausschließlich im Vordergrund der Fürsorge hat das künftige Kind zu stehen. Zwar müssen alle Fürsorgemaßnahmen auch zur Erleichterung und Festigung der Ehe beitragen, das darf jedoch nicht auf Kosten der Kinder unehelicher Mütter geschehen. Jede einseitige Bevorzugung der ehelichen Mütter würde nur die Zahl der Abtreibungen anwachsen lassen; müssen wir doch gerade in der Gegenwart mit einer Zunahme der unehelichen Geburten rechnen und können noch gar nicht absehen, welche praktischen Folgerungen das Volk aus dem durch den Krieg veranlaßten Frauenüberschuß zieht.

Beachtenswert sind alle ernsten Vorschläge, die eine Trennung von Mutter und Kind während der Stillzeit ausschalten wollen. Hier greifen, den Zusammenhang der verschiedenen Fürsorgemaßnahmen scharf beleuchtend, Mutter- und Säuglingsfürsorge und Wohnungsfrage ineinander. Die Innehaltung der zur Arbeit verbotenen Frist wird nur ermöglicht, wenn vielen jungen Müttern zusammen mit ihrem Kinde ein auskömmliches Unterkommen gewährleistet wird. Die deutsche Gesellschaft für Mutter- und Kindesrecht und der Verein „Mutter und Kind“ bemühen sich besonders um die Erstellung von Mütterheimen.

Über die Stillzeit hinaus ist versucht, nach dem Vorschlage von Lotte Möller (28) in Müttersiedelungen durch einen Zusammenschluß von fünf bis sechs Müttern und Kindern im gemeinsamen Haushalt das möglichst lange Zusammenbleiben von Mutter und Kind zu erzielen.

Der größte Mangel der neuen Regelung der Wochenhilfe und Wochenfürsorge scheint darin zu liegen, daß die letzte Zeit der Schwangerschaft nicht umfassender in das Gesetz einbezogen ist. Die Lebenserwartung der Neugeborenen hängt doch ganz außerordentlich vom Verlauf der letzten Schwangerschaftszeit ab. Ebenso wichtig wie die ersten sechs Wochen nach der Niederkunft für die Mutter und das Kind sind die letzten sechs Wochen vor der Niederkunft für beide. Es müßte also unbedingt eine durch Schwangerenhilfe in den letzten sechs Wochen vor der Entbindung gewährleistete Arbeitspause für die werdenden Mütter sichergestellt werden. Es hätte jetzt die Auffassung, daß eine normale Entbindung und ein normales Wochenbett, auch einschließlich der letzten Schwangerschaftszeit, keine Krankheit im Sinne der R.V.O. sind, fallen gelassen werden müssen. Schwangerschaft, Entbindung und Wochenbett wirken nun einmal jetzt in ungezählten Familien und bei unverheirateten Frauen wie eine Krankheit und verpflichten die Öffentlichkeit zu einer Hilfeleistung.

Auch die Ausdehnung des Stillgeldes auf drei Monate ist zu beanstanden. Auf eine freiwillige Weiterzahlung der Kassen bis zu sechsundzwanzig Wochen ist kaum zu rechnen. Daß die wirkliche Stillzeit in hohem Maße von der Stillgeldgewährung abhängig gemacht wird, hat der außerordentliche Abfall der Stilltätigkeit in der stillgeldlosen Zeit nach Kriegsende bewiesen. Es gilt, der sich im Anschluß an die dreimonatliche Stillgeldgewährung einbürgernden Ansicht vorzubeugen, drei Monate seien die übliche und ausreichende Stillzeit.

Auf Grund der Kritik ist das Gesetz über Wochenhilfe und Wochenfürsorge am 22. Mai 1920 abgeändert bekannt gemacht. Es hatten sich amtliche Erläuterungen als notwendig herausgestellt, da sich bei der praktischen Handhabung viele Unklarheiten, die auf die überstürzte Ausarbeitung des Gesetzes zurückzuführen sind, herausgestellt hatten.

Die Nr. 2 des Gesetzes heißt nun: ein Wochengeld in Höhe des Krankengeldes, jedoch mindestens 1,50 Mark täglich, einschließlich der Sonn- und Feiertage, für 10 Wochen, von denen vier in die Zeit vor und sechs in die Zeit nach der Entbindung fallen. Das Wochengeld für die ersten Wochen ist mit dem Tage der Entbindung fällig.

Künftig kann auch die Satzung mit Zustimmung des Oberversicherungsamtes das Wochengeld höher als das Krankengeld bemessen, und zwar bis zur Höchstgrenze von Dreiviertel des Grundlohnes. Eine Schlechterstellung der selbstversicherten Wöchnerinnen gegenüber den Angehörigen versicherter männlicher Personen ist beseitigt.

Trotzdem noch nicht alle Wünsche erfüllt sind, ist von der neuen Regelung Gutes für die Mütter und Säuglinge zu erwarten. Nur müßten die Krankenkassen von vornherein berücksichtigen, daß die in Geld gewährten Leistungen von den Beteiligten nicht zu ausschließlich als ein öffentliches Anrecht hingenommen werden; es gilt nachdrücklich, allen Volkskreisen die daraus erwachsenden Verpflichtungen für die richtige Verwendung der Mittel und Einsicht in den beabsichtigten Zweck zu vermitteln. Das kann nur durch ständige Aufklärung und Belehrung erreicht werden, die sich nicht nur auf Merkblätter zu beschränken, sondern sich auch des gesprochenen Wortes zu bedienen hat.

Hebammenfrage.

Zwischen Mutterschaftsfürsorge und Säuglingsfürsorge steht die Hebammenfrage, die leider immer noch nicht genügend gewürdigt wird und für die Zukunft die nachdrücklichste Förderung verlangt. Bei rund vier Fünftel aller Geburten werden die weisen Frauen in Anspruch genommen, und weiteste Volkskreise sind gewöhnt, die Hebammen in allen nur erdenklichen Angelegenheiten um Rat zu fragen. Da sollte man doch glauben, daß ein vorausblickender Staat sich gerade dieses Standes mit größtem Eifer angenommen hätte, um in gesundheitlichen Dingen Segen zu stiften und Einfluß auf die häufig noch recht großen Mißstände im Fortpflanzungsleben seiner Bürger zu gewinnen. Trotzdem begnügt man sich mit halben Maßnahmen und schreitet nicht zu einer durchgreifenden Neugestaltung des Hebammenstandes, deren erste Voraussetzung eine nachdrückliche Hebung des Standes ist. Solange infolge zu niedriger Einkommensverhältnisse und mangelnder Vorsorge für Alter, Krankheit und Invalidität die Hebammen auf Nebeneinnahmen, nicht selten als eigentlichen Hauptberuf, angewiesen sind, ist keine Besserung der Verhältnisse zu erwarten, selbst wenn man auch die Hebammen in der Säuglingspflege ausbildet, wie es nach dem ministeriellen Erlaß vom 7. November 1916 in Preußen durch vierzehntägige Fortbildungskurse vorgeschrieben wird. Hammer-schlag¹⁾ an der Brandenburgischen Provinzial-Hebammenlehranstalt verlangt sogar eine einjährige Ausbildung auf diesem Gebiet. Doch helfen solche weitgehenden Verbesserungen in der Ausbildung nicht viel, solange sich der Hebammenstand nicht aus gebildeteren Kreisen ergänzt. Nach dem Kriege böte sich hier für zahlreiche bisher als Schwestern verwendete Frauen und Mädchen, denen andere Berufe nicht offen stehen, die Möglichkeit, ihre Erfahrungen im Dienste der Krankenpflege in der Hebammentätigkeit nutzbar zu machen.

Der Staat könnte sich so nach einer gewissenhaften Ausbildung einen Stamm von Hebammen heranziehen, der zu einer sozialen Hebung des Standes wesentlich beitragen würde; er müßte sich nur entschließen, durch strengere Anforderungen bei der Zulassung und durch rechtlichen Ausbau der wirtschaftlichen Lage auskömmliche Lebensverhältnisse zu gewährleisten. Die Hebammenfrage ist viel tiefgreifender mit der ganzen Bevölkerungspolitik verknüpft, als es bei oberflächlicher Betrachtung erscheint. Das schwer zu durchschauende Gebiet der Abtreibungen, die Beseitigung von Kindern, der Kinderhandel und auch der in weiten Kreisen immer noch aller Erkenntnis trotzendes Aberglaube auf gesundheitlichem Gebiete, der zu schweren Schädigungen im Volkskörper führt, gedeihen zum Schaden der Allgemeinheit auf dem Boden der nicht gelösten Hebammenfrage.

Es wird sicher nicht in allen Fällen ganz leicht sein, besonders auf dem Lande, das Arbeitsgebiet der Hebammen und Fürsorgerinnen gegeneinander abzugrenzen. Wo Fürsorgerinnen vorhanden sind, ließe es sich leicht einrichten, daß die Hebammen nach den ersten vierzehn Tagen die weitere Säuglingsfürsorge an die Fürsorgerin abtreten. Bisher teilen ja auch meist die Hebammen der Fürsorgestelle die Geburten mit. In Preußen ist durch Erlaß vom 8. Dezember 1919 des Ministeriums für Volkswohlfahrt die Geburtsmeldung durch die Hebammen an die zuständige Säuglingsfürsorgestelle angeordnet.

¹⁾ Zitiert nach Ritter (29).

Sind nicht genug vorgebildete Säuglingsfürsorgerinnen vorhanden, so müßten vorläufig geeignete Hebammen auch die Säuglingsfürsorge übernehmen. In vielen ländlichen Gegenden wird wohl überhaupt noch für längere Zeit die Hebamme die geeignetste Persönlichkeit für die Fürsorge sein. Unbedingt muß die größte Sorgfalt auf eine übereinstimmende Ausbildung der Hebammen und Fürsorgerinnen in der Säuglingspflege gelegt werden, damit nicht, wenn sie sich gegenseitig in den Familien ablösen, die jungen Mütter durch verschiedene Anschauungen über die Pflege des Kindes verwirrt werden. Eine der wesentlichsten Aufgaben der Hebammen wird es immer bleiben, das Stillgeschäft bei den jungen Müttern einzuleiten. Vielleicht müßte in dieser Hinsicht durch gewisse Prämien der Eifer der Hebammen angeregt werden, der sonst leicht unter dem Einfluß von absatzhungrigen Nahrungsmittelfabriken nicht zur Entwicklung kommen könnte.

Es wäre auch ernstlich zu erwägen, ob man nicht von den Schülerinnen der sozialen Frauenschulen, die Säuglingsfürsorgerinnen werden wollen, eine Ausbildung als Hebamme verlangen sollte. Die Fürsorgerinnen müssen eine Ausbildung als Säuglingspflegerinnen nachweisen, da läge die weitere Ausbildung als Hebamme nicht allzu fern. Je mehr man zu der Einsicht kommt, daß das ganze Fürsorgewesen zusammengefaßt werden muß, und daß es am zweckmäßigsten ist, besonders für ländliche Bezirke, alle Fürsorgezweige in einer Persönlichkeit zu vereinigen, desto näher liegt der Gedanke, die Hebammen-tätigkeit mit in die Fürsorgeleistungen einzubeziehen.

Der Geburtenrückgang wird die Tätigkeit der Hebammen schon sowieso einschränken, so daß sie in noch größerem Maße als bisher zu anderen Beschäftigungen greifen müssen, um sich den Lebensunterhalt zu verdienen. Auch stammen die Schülerinnen der sozialen Frauenschulen aus gehobeneren Schichten als der Stand der Hebammen jetzt, so daß auf diese Weise die unbedingt erforderliche Hebung des Standes eintreten würde. Die auch als Hebamme tätige Fürsorgerin würde sich in weit größerem Maße das Vertrauen der Frauen im Volke erwerben, als es den nur in Einzelzweigen ausgebildeten Fürsorgerinnen gelingt. Die Fürsorgebestrebungen würden auf diesem Wege viel nachhaltiger in die Familien hineingetragen, wenn ein und dieselbe Persönlichkeit in einem kleinen Bezirk schon die Schwangere berät, die Geburt leitet, den Säugling betraut, die Mutter anleitet und gleichzeitig auch alles in der Kleinkinder-, Jugend- und Tuberkulosefürsorge Notwendige veranlassen kann. Es könnte der Einwand gemacht werden, daß solche allgemeinen Fürsorgerinnen als Hebammen die werdenden Mütter und Säuglinge leicht Ansteckungen aussetzen könnten. In den Städten wäre es daher zweckmäßig, gut vorgebildete Fürsorgerinnen als Ersatz bereit zu stellen, die bei herrschenden Epidemien von Kinderkrankheiten die Kinderfürsorge ausübten. Keineswegs darf man die Gefahr der Krankheitsübertragung durch die Fürsorgerinnen überschätzen, denn sie kann durch Sauberkeit wirklich gebildeter Persönlichkeiten ausgeschaltet werden.

Der 10. Ausschuß für Bevölkerungspolitik hat der preußischen Landesversammlung folgenden Antrag vorgelegt: 1. Die Hebamme erhält Beamten-eigenschaft. Sie wird von der Provinzialverwaltung angestellt. 2. Die Hebammen sind der Kreishebammenstelle unterstellt. Die Kreishebammenstelle

besteht aus dem Kreisarzt, einem Vertreter der Kreisbehörden, zwei freigewählten Hebammen und zwei gewählten Müttern des Kreises. Bei der Provinz ist sinngemäß eine Provinzial-Hebammenstelle als Berufungsinstanz einzurichten. 3. Der Hebamme wird ein Einkommen gewährleistet, das zur Lebenshaltung genügt. Jeder außerberufliche Nebenerwerb darf nur mit Genehmigung der vorgesetzten Behörde ausgeübt werden. 4. Die Zahl der Hebammen muß in allen Landesteilen ausreichend sein. 5. Die Hebamme hat den Frauen unentgeltlich Geburts- und Wochenhilfe zu gewähren. 6.—8. befassen sich mit der Ausbildung, Auswahl und der Regelung für die schon tätigen Hebammen. Rißmann (30) übt daran Kritik. Er bemängelt zuerst, daß es sich wieder nicht um eine reichsgesetzliche Regelung handelt. Er fordert Gleichstellung der Hebammen mit den Fürsorgerinnen und Bildung einer Schwesternschaft für die Hebammen. Schwere Bedenken äußert er gegen die beabsichtigte Ausschaltung des eigentlichen Fachmannes, des Hebammenlehrers in der Kreishebammenstelle. Er fordert Verstaatlichung der Hebammenschulen in Preußen und will die Hebammenschulen, Bezirksfrauenkliniken, Wöchnerinnenasyle und Mütterheime in den Mittelpunkt der ganzen Mütter- und Säuglingsfürsorge stellen. Er vermißt die Einbeziehung der Wochenbettpflegerinnen und die Übertragung der Säuglingsfürsorge an die Hebammen.

Diese Einwände sind so berechtigt, daß man mit Rißmann nur hoffen kann: möchte die Hebammenfrage nicht vorschnell in ungenügender Weise gelöst werden!

Säuglingsfürsorge.

Die übergroße Säuglingssterblichkeit Deutschlands gegenüber anderen Kulturländern ist bekannt. Leicht wird es keineswegs sein, die verschiedenen wirksamen Einflüsse bei der Ab- und Zunahme der Säuglingssterblichkeit in den Kriegsjahren untereinander abzuwägen. Man kann wohl annehmen, daß besonders in den letzten Kriegsjahren die Ernährungsschwierigkeiten die Säuglingssterblichkeit in noch größerem Umfange mitverursachten als früher. Wie sich vielleicht in einem kommenden warmen oder gar heißen Sommer die Wohnungsschwierigkeiten in der Säuglingssterblichkeit auswirken werden, ist nicht abzuschätzen. Immerhin ist nicht wahrscheinlich, daß neben der gesteigerten Bedeutung der Ernährung und Wohnung etwa bisher unbekannte Einflüsse in den nächsten Jahren die Sterblichkeit der Säuglinge besonders verursachen sollten. Man könnte vielleicht von der Zurückdrängung der Frauen von der Erwerbsarbeit und dem Ausbau der Wochenhilfe und -fürsorge einen günstigen Einfluß auf das Stillgeschäft und dadurch auf die Lebenserwartung der Säuglinge erhoffen. Trotzdem ist zu erwarten, daß für die nächsten Jahre mit gewissen Wertunterschieden gegenüber der Vorkriegszeit alle die gleichen gesundheitlichen Schädigungen der Säuglinge bestehen wie früher.

Es werden daher für die Zukunft alle schon erprobten Maßnahmen im Kampfe gegen die Säuglingssterblichkeit aufgewandt werden müssen. Ehe wir zur Schilderung dieser Maßnahmen kommen, muß untersucht werden, ob sich nicht künftig andere Einflüsse bei den Lebensaussichten der Säuglinge geltend machen könnten, die nicht unmittelbar auf dem Gebiete der Gesundheitsgefährdung liegen.

Wir dürfen die Frage der Säuglingssterblichkeit nicht nur vom Standpunkte des Kinderfacharztes betrachten und müssen uns hüten, falls tatsächlich vielleicht Besserungen in den Sterblichkeitsziffern der Säuglinge auftreten, diese vorschnell allein dem Wirken der Kinderheilkunde und der Maßnahmen zur Bekämpfung der Säuglingssterblichkeit zuzurechnen.

Die Säuglingssterblichkeit ist aufs engste verknüpft mit der Bevölkerungspolitik. Nun wurde früher im alten Obrigkeitsstaat die Bevölkerungspolitik unter imperialistischen Gesichtspunkten betrieben. Falls das Ergebnis ein erfreulicher Geburtenüberschuß war, machte man sich über sein Zustandekommen keine Sorgen, wenn er auch z. B. bei riesigen Todesziffern der Säuglinge durch noch größere Geburtenziffern erkaufte wurde. Später lernte man unter den mehr vorwiegenden wirtschaftspolitischen Gesichtspunkten die Zahl der schaffenden Hände schätzen und glaubte, sie durch besondere Schutzmaßnahmen im Leben der Erwachsenen sicherstellen zu können, ohne besondere Sorgfalt auf die Aufwuchsverhältnisse der Kinder anzuwenden.

Allmählich traten immer mehr rationale und soziale Gesichtspunkte in den Vordergrund, doch mit dem Unterschied, daß sie nicht nur von den Führern angewandt wurden, sondern sich immer nachdrücklicher im Bewußtsein der Geführten, des breiten Volkes, geltend machten. Da begann die Wunschrichtung des Staates und der einzelnen Familie weit auseinander zu klaffen. Der Staat wollte noch imperialistische Politik treiben, die einzelne Familie, wenigstens die aufgeklärte, empfand aber zwischen Kinderzahl und Nahrungsspielraum ein wachsendes Mißverhältnis; oder, wie Tandler (31) es ausdrückte: „der in die Erscheinung tretende Geburtenrückgang beruhte auf einer geringeren Rentabilität der Kinder und auf den gesteigerten Aufwuchsspesen.“ Nun könnte der seit 1900 festgestellte Rückgang der Säuglingssterblichkeit in Deutschland in erster Linie auf der durch den Geburtenrückgang verbesserten Lebenserwartung der Säuglinge beruhen. Dafür spricht die Verschiebung der Säuglingssterblichkeit zugunsten der Städte gegenüber dem Lande, denn der Geburtenrückgang machte sich besonders in den Industriestädten geltend. Wir dürfen auch den immer noch in den Anfängen steckenden Säuglingsschutz durch Fürsorgemaßnahmen nicht überschätzen, wenn z. B. in Baden 1913 von den im ersten Lebensjahr gestorbenen Kindern noch 44,6% ohne ärztliche Behandlung gewesen sind.

Es muß festgestellt werden, daß jetzt das Volk, soweit es sich wenigstens um die Arbeiterschaft ausschließlich des sogenannten Lumpenproletariats handelt, in ganz anderem Maße als früher selbst Bevölkerungspolitik treibt. Diese wird zu noch stärkerer Geburtenbeschränkung führen, wie ja das Schlagwort vom Gebärstreik ankündigt, weil der klassenbewußte Arbeiter sich nicht selbst Wettbewerb schaffen will und mehr als früher Wert auf die Pflege des einzelnen legt. Der Zusammenbruch unserer Industrie wird diesen Entwicklungsgang nur fördern, so daß wir bei stark sinkender Geburtenzahl mit einer gesteigerten Lebenserwartung aller Neugeborenen für die Zukunft rechnen müßten, falls die wirtschaftlichen Verhältnisse nicht gar zu schlechte für die einzelne Familie werden. Im Gegensatz zur Stadt wird wahrscheinlich auf dem Lande eine erhebliche Geburtenzunahme und damit steigende Säuglingssterblichkeit eintreten, da in der kleinbäuerlichen Familie bei den hohen Arbeiterlöhnen der Wert der Kinder als Produzenten wieder gestiegen ist. Nun wird —

abgesehen von dieser oben geschilderten seelischen Grundstimmung weiter städtischer Volkskreise und von dem vorübergehenden nach allen Kriegen feststellbaren Geburtenanwuchs, der wieder eine gesteigerte Lebensgefährdung mit sich bringen wird bei den schlechten Wohnungsverhältnissen und der Zunahme der unehelichen Geburten — die Lebenserwartung der künftigen Säuglinge auch weiterhin nachdrücklich von den gesamten Umweltverhältnissen beeinflusst werden. Zu diesen Umweltverhältnissen, besonders den wirtschaftlichen Lebensbedingungen, kommen biologische Werte des Volkes. Daraus folgt, daß eine alleinige Bemühung, die Gesundheitsverhältnisse der Säuglinge durch ärztliche Heil- und Vorbeugemaßnahmen zu bessern, künftig weniger denn je zum Ziele führen wird. Ob durch den langen Krieg die biologischen Werte des Volkskörpers vermindert sind, ist schwer zu beantworten. Wahrscheinlich hat in den Kriegsjahren eine regere Fortpflanzung der Mindertüchtigen stattgefunden. Sicher werden sich in vielen Fällen Schädigungen der Männer durch Strapazen, vor allem auf dem Gebiete der Nerven, und bei den Frauen die Einflüsse der Überarbeitung und Unterernährung neben den seelischen Beeinträchtigungen geltend machen. Es muß daher künftig die Aufgabe der staatlichen Bevölkerungspolitik sein, in weiser Abwägung gesundheitliche — d. h. sozialhygienische —, sozialpolitische und sozialpädagogische Maßnahmen wirksam werden zu lassen, wenn bei Ausnutzung der verringerten staatlichen Mittel erfolgreich die Gefährdung unseres Nachwuchses, besonders im ersten Lebensjahre, bekämpft werden soll. An dieser Einordnung der Bekämpfungsmaßnahmen: der Säuglingssterblichkeit fehlt es leider bei uns noch gar zu oft. Wollte man den vielfach recht hochgespannten Forderungen der Kinderfachärzte hier bedenkenlos nachgeben, so könnten an sich recht notwendige und erfolgversprechende Maßnahmen doch fehlschlagen, einfach weil sie zu früh kommen und zu einer Kräftevergeudung führen. Der ausbleibende Erfolg könnte dann später zu Unrecht den Mitteln angerechnet werden, während ihre unzeitgemäße Einsetzung die Schuld trägt.

Diese allgemeinen Bemerkungen mußten vorausgeschickt werden, weil bei den weiteren Betrachtungen in erster Linie jene Maßnahmen berücksichtigt werden sollen, die dem Gebiete rein ärztlicher Betätigung etwas ferner liegen. Es können in diesem Überblick und Ausblick auf das Gebiet sozialhygienischer Fürsorgemaßnahmen nicht alle Einzelheiten berührt werden. Darüber unterrichtet vorbildlich das von Gottstein und Tugendreich (32) herausgegebene Sozialärztliche Praktikum.

Daher müssen, wenn Noeggerath (33) in Übereinstimmung mit Berend erklärt, daß der Bau guter Kinderkliniken als die billigste Kinderfürsorge zu bezeichnen sei, gegen diese Ansicht schwerwiegende Bedenken vorgebracht werden. Sind denn unsere Kinderaufzuchtverhältnisse so gänzlich verfahren, daß auf dem Umwege über die Kinderkliniken die wesentlichsten Erfolge zu erwarten sind? Wenn die Verhältnisse so trostlos in unserem Volke lägen, dann könnten alle Sozialhygieniker die Hände in den Schoß legen, weil der restlose Zusammenbruch der Volkskraft nicht mehr aufzuhalten wäre. Gewiß, es fehlen Kinderkliniken für kranke Kinder, aber es gibt auch noch eine recht stattliche Anzahl von gesunden lebensstüchtigen Kindern. Diesen müssen günstige Umweltverhältnisse geschaffen werden, und zwar nicht erst durch die Aufnahmemöglichkeit in einer Kinderklinik, wenn sie erkrankt sind, sondern

es gilt die zur Erkrankung führenden Schädlichkeiten rechtzeitig zu vermindern und abzustellen.

Der Vorbeugegedanke muß wirksam werden; vorhanden ist er lange, er ist nur zu stark fachärztlich ausgerichtet. Durch Ratschläge wird kein Kind vor Schaden bewahrt, wenn den Müttern die Mittel zur Durchführung und die Einsicht in die Notwendigkeit der Maßnahmen fehlt. Die Kinderaufzucht ist eine Erziehungsfrage und nur lösbar, wenn eine durchgreifende wirtschaftliche Besserung sie unterstützt. Daraus ergibt sich vom abwägenden Standpunkt die Forderung, für die nächste Zeit bei den begrenzten Mitteln nicht den Nachdruck auf den Ausbau von Kinderkrankenhäusern zu legen, sondern, was an Mitteln irgendwie aufzubringen ist, für die Vorbildung der künftigen Mütter aufzuwenden. Die Mütterbelehrung in der Säuglingsfürsorgestelle kommt meist schon zu spät. Die künftige Mutter muß in Wissen und Praxis der Kinderaufzucht eingeführt werden, sei es in den letzten Schulklassen oder besser in der Fortbildungsschule und in besonderen Kursen. Nicht der Freiwilligkeit darf dies überlassen bleiben, sondern es muß ein Schulzwang für alle heranwachsenden Frauen werden. Unabhängig von den Heiratsaussichten muß jedes Mädchen in der Kinderaufzucht unterwiesen werden und die Grundbegriffe der Haushaltungsführung erlernen. Unzählige Mütter der letzten Generation sind nicht mehr imstande gewesen, ihre heranwachsenden Töchter in diese Wissensgebiete einzuführen; die im Kriege herangewachsenen Jahrgänge der Mädchen sind durch die gesteigerte Kriegserwerbsarbeit dem Haushalt noch mehr entfremdet. Wir haben also für einige Jahrgänge einen gewaltigen Ausfall an zur Kinderaufzucht und Haushaltsführung vorgebildeten Mädchen zu erwarten, deren künftiges Familienschicksal noch gefährdeter ist, weil ein größerer Teil als früher der für sie in Betracht kommenden heiratsfähigen Männer zur Klasse der ungelerten Arbeiter gehört, deren verringerte künftige Einkommensverhältnisse, sobald nicht nur wie jetzt das Existenzminimum verdient wird, in Zusammenwirkung mit der fehlenden Vorbildung ihrer künftigen Frauen zu trostlosen Verhältnissen im Familienleben führen müssen.

Nicht in den Kinderkliniken bei der Behandlung kranker Kinder sollten die Fachärzte für Kinderheilkunde künftig ihre Hauptaufgabe suchen, sondern in der Vorbildung der künftigen Mütter, in der Ausbildung von Fürsorgerinnen und Hebammen.

Hand in Hand damit müssen alle jene schon früher besprochenen Maßnahmen der Mutterschaftsfürsorge gehen. Die obligatorische Familienversicherung muß kommen, weil nur dann die Behandlung erkrankter Kinder gewährleistet wird, die jetzt oft vergebens vom Säuglings-, Kleinkinderfürsorge- und Schularzt beraten werden. Hat doch Stephani in Mannheim festgestellt, daß besonders im letzten Schuljahr die Ratschläge des Schularztes nicht befolgt werden, weil die Eltern damit rechnen, daß, wenn sie noch ein Jahr zuwarten, die Kosten der notwendigen Behandlung nach Eintritt in das Erwerbsleben von den Kassen übernommen werden. Die obligatorische Familienversicherung soll aber nicht nur zur Behandlungsmöglichkeit führen, sondern in ganz anderem Maße als bisher sollten die Krankenkassen Aufwendungen für vorbeugende Verfahren machen. Gesundheitspropaganda müßten die Krankenkassen schon im eigensten Interesse treiben. Der Arzt als Gesundheitsberater muß in der Kleinkinder- und Schulkinderfürsorge ganz allgemein vorhanden sein. In

keiner Schule und Fortbildungsschule dürfte der Schularzt fehlen. Einen recht beachtenswerten Vorschlag machen Abel (34) und Thiele (35), wenn sie wieder anregen, die Impftermine nachdrücklich zur Mütterberatung auszunutzen, denn dort wird jedes Kind im Alter zwischen 5—17 Monaten dem Arzte vorgestellt. Auch aufklärende Merkblätter über Tuberkulose und Alkoholismus lassen sich dort zweckmäßig verteilen. Natürlich könnte der impfende Arzt diese Arbeit nicht allein bewältigen; da über Ärztemangel im künftigen Deutschland nicht zu klagen sein wird, müßte bei jeder öffentlichen Impfung ein beratender Arzt dabei sein. Nur Geld ist dafür nötig, das hier nutzbringend angewandt würde. Gefährdete Kinder sind den Fürsorgestellten zu überweisen, ihre Behandlung wäre durch die obligatorische Familienversicherung für weiteste Kreise ermöglicht.

Die Änderung der wirtschaftlichen Verhältnisse kann hier nicht eingehend besprochen werden. Am meisten ist wohl von einer Steuerpolitik zu erwarten, die nicht nur die schwachen Schultern schont, sondern den starken Schultern Lasten auferlegt, die für die Schwachen verwandt werden. Ledigensteuern, Reichserbschaftssteuern, abgestuft nach der hinterbliebenen Kinderzahl, müßten in erster Linie dazu verwandt werden, um die wirtschaftliche Lage der unteren Schichten zu bessern. Besonders sorgfältig müssen die wirtschaftlichen Verhältnisse der Staats-, Gemeinde- und Privatbeamten behandelt werden. Erinnert sei in diesem Zusammenhang nur an die Vorschläge von Zeiler (36), Düttmann (37) und Schmittmann (38) zur Behebung der wirtschaftlichen Schwäche der Familie. Wesentliche Fortschritte sind zu erwarten vom Ausbau des Familienlohnes an Stelle des Leistungslohnes. Ersterer hat sich jetzt im Bergbau und bei vielen anderen Tarifverträgen siegreich durchgesetzt.

Erziehung und Ausbildung zusammen mit wirtschaftlicher Besserstellung geben erst die Grundlage ab für eine Änderung der Lebensauffassung. Das kann bei unseren bisher herrschenden wirtschaftlichen Zuständen nur durch ein großes Opfer der besitzenden Klassen erreicht werden. Nach Gruber (39) „bildet den Kernpunkt des wirtschaftlichen Eingreifens der Ausgleich innerhalb derselben Einkommensstufe zwischen der wirtschaftlichen Lage der Ledigen, der kinderlosen und kinderarmen Ehepaare einerseits und der kinderreichen Ehepaare andererseits“.

Es ist also, wenn wir nach dem verlorenen Kriege Säuglingsfürsorge treiben wollen, festzuhalten, daß wirtschaftliche, erzieherische und sozialhygienische Arbeit in engster Wechselwirkung miteinander geleistet werden muß. Auf jedem dieser drei Gebiete ist auch schon in der Vorkriegszeit Erfreuliches geleistet, nur die rechte Zusammenarbeit wollte sich nicht einstellen. Die Gründe dafür sind zahlreich. Auf wirtschaftlichem Gebiet stand das Wohl und Wehe der Erwachsenen, der Kampf um Arbeit im Vordergrund, auf pädagogischem Gebiete wagte sich niemand so recht an die Erziehung der heranwachsenden Mädchen heran. Erst aus der letzten Zeit stammen die Absichten und teilweise auch Verwirklichungen der Einführung des Unterrichts in der Kinderpflege für die Mädchen in den Schulen (Preußen) und Fortbildungsschulen (Baden). Unterrichtskurse für nicht mehr schulpflichtige Mädchen sind hisher nur in kleinstem Maße durch die private Wohlfahrtspflege eingerichtet. Am erfolgreichsten ausgebaut war die ärztliche Säuglingsfürsorge, wenigstens im Wirkungsbereich der Kinderkliniken und Kinderkrankenhäuser und den meist

von den Kommunen oder von Wohlfahrtsvereinen eingerichteten Säuglingsfürsorgestellen. Wir dürfen uns aber den bisherigen Wirkungskreis dieser Einrichtungen nicht zu groß vorstellen. Sie stehen und fallen mit der Zahl der dazu vorgebildeten Personen, nicht zuletzt der Ärzte. Damit ist schon der Finger auf eine der wundesten Stellen in der Säuglingsfürsorge gelegt. Die Kinderheilkunde hat in den letzten 20 Jahren gewaltige Fortschritte gemacht, aber eine große Zahl der praktischen Ärzte, vor allem auf dem Lande, hat von diesen Fortschritten kaum Kenntnis genommen oder nicht nehmen können. Hier rächt sich bitter ein grundlegender Fehler in der ärztlichen Weiterbildung. Der Staat erteilt die ärztliche Approbation und deckt damit die Leistungen des Arztes, solange dieser tätig ist, ist sich aber nicht seiner Verantwortung bewußt, die er damit auch für die wissenschaftliche Fortbildung der Ärzte dem Volke gegenüber übernehmen müßte. Es fehlt bisher der Zwang zur Fortbildung, sie ist der Freiwilligkeit überlassen und muß daher aus menschlichen und äußeren Gründen in ungezählten Fällen versagen. Genau so macht sich dieser Mangel bemerkbar bei allen übrigen sozialhygienischen Aufgaben der Ärzte in der Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten und der Tuberkulose. Die Folge davon ist nicht nur ein häufiges Versagen der Ärzte in der Praxis, sondern auch ihre Unlust zur Mitarbeit auf Gebieten, auf denen sie sich den Anforderungen nicht gewachsen fühlen. Es kommt noch hinzu, daß bei diesen Zuständen an ein gedeihliches Zusammenarbeiten der ausgebildeten jungen Fürsorgerinnen und vieler älterer praktischer Ärzte gar nicht zu denken ist. Dieser stille Kampf zwischen Arzt und Fürsorgerin wird ausgefochten in den Stuben der fürsorgebedürftigen Säuglinge und muß in den Köpfen ihrer Mütter nicht wieder gutzumachende Verwirrung anrichten. Dies bedeutet oft eine unfreiwillige Stärkung des Ansehens der Kurpfuscher, die hierbei nicht selten den lachenden Dritten abgeben.

Als Folge dieser traurigen Tatsache macht sich jetzt eine Strömung bemerkbar, die versucht, den Arzt in der Fürsorge möglichst auszuschalten und der Sozialbeamtin und einem reichgegliederten Verwaltungsaufbau die Durchführung der meisten Fürsorgemaßnahmen vorzubehalten. Darin liegt eine nicht scharf genug zurückzuweisende Einseitigkeit. Der Arzt muß in der gesundheitlichen Fürsorge die führende Stellung erringen und behaupten. Das kann er aber nur, wenn er über eine genügende Vorbildung verfügt, die sich außer dem ärztlichen Wissen auf wirtschaftliche, erzieherische und soziale Kenntnisse zu erstrecken hat.

Unbedingt gelöst werden muß die Frage, ob der Arzt der Fürsorgestelle die Behandlung übernehmen darf oder nicht. Die ärztlichen Standesvereine verneinen diese Frage, weil sie davon einen einseitigen wirtschaftlichen Vorteil des Fürsorgearztes erwarten. Daher lehnt bisher die Mehrzahl der Fürsorgestellen eine Behandlung der kranken Kinder durch den beratenden Arzt ab. Man muß aber die Frage so stellen: wie kann die Diagnosenstellung des Fürsorgearztes, des Schularztes, am besten für das beratene Kind nutzbar gemacht werden? Wird auf Rat des Fürsorgearztes ein behandlungsbedürftiges Kind einem anderen Arzte zugeführt, so bleibt diesem, wenn er gewissenhaft ist, trotz des mitgegebenen Meldezettels, die nochmalige Untersuchung nicht erspart; dadurch wird die Diagnosenstellung häufig nicht etwa gesicherter, sondern nicht selten ist bei der Überbelastung der Kassenärzte Anlaß zur Flüchtigkeit

gegeben. In vielen anderen Fällen unterbleibt die ärztliche Behandlung, solange wir keine obligatorische Familienversicherung haben. Andererseits nehmen die Fürsorgestellten der freien ärztlichen Praxis keine Kunden weg, denn in ungezählten Fällen wissen die Eltern gar nicht, daß ihrem anscheinend gesunden Kinde irgendetwas fehlt, sondern die Befunde werden meist erst durch die Fürsorgeärzte erhoben. Nun würde das bisher unaufgeklärte Volk vorläufig niemals seine für gesund gehaltenen Kinder irgend einem Arzte zuführen, wenn es etwas dafür bezahlen müßte. Man kann daher sagen, daß die bisherige Handhabung der Fürsorgestellten tatsächlich den freien Ärzten Kunden zuführt. Und das soll doch keineswegs die Aufgabe der Fürsorgestellten sein. Jede ambulante mögliche Behandlung müßte von den Fürsorgestellten geleistet werden. Bei anderen Fällen muß der Fürsorgearzt berechtigt sein, ohne die Bewilligung des Armenscheines abzuwarten, das Kind dem Stadt- oder Armenarzt oder einem Krankenhaus zuzuweisen.

Will man sich nicht dazu entschließen, daß die Fürsorgeärzte, wenn die Eltern es wünschen, auch die Behandlung übernehmen, dann wird man auf die Dauer nicht um beamtete Fürsorgeärzte herumkommen, deren Tätigkeit sich auf die Behandlung zu erstrecken hätte, wenn die Kinder nicht versichert sind, und die Eltern nicht in der Lage sind, die Arztkosten aufzubringen. Die beste Lösung bleibt jedoch die Erfassung aller Kinder der Versicherungspflichtigen durch die obligatorische Familienversicherung und ein nachdrücklicher Ausbau der Krankenkassenleistungen in vorbeugender Arbeitsrichtung.

Zu diesen vorbeugenden Maßnahmen gehört im weiteren Sinne alles, was die wirtschaftliche Lage der Bevölkerung zu bessern imstande ist. In gesundheitlicher Beziehung liegen die wichtigsten Aufgaben auf dem Gebiete des Wohnungswesens. Es gilt nicht nur durch Gartenstädte und Kleinhaussiedlungen für die Zukunft günstigere Wohnverhältnisse zu schaffen, sondern vor allen Dingen die schon vorhandenen Wohnungen zu verbessern. Gerade das darf über den jetzt herrschenden Bestrebungen zum Neubau von Arbeiterhäusern nicht vergessen werden. Durch Aufklärung des Volkes von seiten der Fürsorgerinnen aller Richtungen, die in die Wohnung kommen, ließen sich unzählige kleinere und größere Benutzungssünden der vorhandenen Wohnräume abstellen, so daß künftig auch schon in den vorhandenen Wohnungen für die Säuglinge Luft und Licht und Sauberkeit in ganz anderem Maße nutzbar gemacht werden könnten. Wir haben verlernt, die Wirkungen der kleinen Mittel richtig einzuschätzen, und vergessen ganz, daß das Nomadenvolk der Großstädte die Wohnungen gar nicht mehr richtig zu gebrauchen versteht. Sind doch viele jetzt als Nörgeleien der Hauswirte angesehene Vorschriften einzig und allein die notwendigen Folgen der Wohnunsitten, nicht zuletzt der kinderreichen Familien.

In den Großstädten ließen sich auch viele flache Dächer nutzbar machen zum Tagesaufenthalt der kleinen Kinder. Den schädlichen Einfluß des Klimas, besonders der heißen Sommermonate, würden solche Maßnahmen wesentlich vermindern helfen. Natürlich sind sie nicht als Allheilmittel anzusehen. Es gibt zu denken, wenn Flüge (40) so nachdrücklich darauf hinweist, daß wir über den Zusammenhang von Säuglingssterblichkeit und Wohnung unter dem Einfluß der Hitze über die wirklichen, den Tod mitbedingenden Faktoren noch recht wenig Sicheres wissen. Auch hier läßt sich nicht eine Ursache für

den Schaden verantwortlich machen, sondern es sind eine ganze Reihe von ungünstig wirksamen Einflüssen, die im Verein mit der Sommerhitze und Ernährungsstörungen die hohe Sterblichkeit in den oberen Stockwerken der Mietskasernen bedingen. Wir wissen nach Flügge nichts Einwandfreies darüber ob nicht gerade in diesen Stockwerken besonders viele wirtschaftlich schwache Familien wohnen, die häufiger auf die natürliche Ernährung verzichten müssen, ob nicht gerade in diesen Wohnungen die große Zahl der Wohnunsitten unheilvoller für die Säuglinge in Erscheinung tritt als in den übrigen, und ob nicht die Zahl der fast immer schlechter gepflegten unehelichen Kinder gerade in diesen oberen Stockwerken besonders groß ist.

Wenn man auch in den letzten Jahren von den Milchküchen im früheren Sinne immer mehr abgekommen ist und sie zu Milchapotheken in der Hand des Fürsorgearztes ausgestaltet hat, so muß doch im Zusammenhang mit der Ernährung der Kleinkinder künftig die Versorgung der Großstädte mit einwandfreier Milch besser ausgebaut werden. Keineswegs entbindet uns von dieser Vorsorge die festzustellende Zunahme des Stillens, denn auch die abgestillten „Säuglinge“ zeigen noch eine recht erhebliche Lebens- und Gesundheitsbedrohung.

Im Kriege sind mitbeeinflusst durch die Stillgelder anscheinend recht gute Erfahrungen mit der Stillzunahme gemacht. Diese Entwicklung muß weiter angestrebt werden. Nach einer Umfrage der Allgemeinen Ortskrankenkasse Berlin im Jahre 1917 bei Frauen, die Wochenhilfe bezogen hatten, wurde aus 3408 Antworten errechnet, daß 87,5% gestillt hatten. Von den Brustkindern erkrankten 37,56%, von den Flaschenkindern 55,92%. Von 100 Brustkindern starben 8,12, von 100 Flaschenkindern 33,18%. Solche Zahlen dürfen uns keinen zu großen Erfolg vortäuschen. Unter dem Zwange der Ernährungsschwierigkeiten entschlossen sich viele Mütter zum Stillen, doch ist über die Dauer der Stillfähigkeit in obiger Statistik nichts ausgesagt. Sechs oder gar neun Monate sind sicher nicht 87,5% der Mütter stillfähig gewesen. Immerhin ist zu hoffen, daß das Stillen künftig wieder selbstverständlicher wird als bisher. Je nachdem sich nun in Deutschland die Frauenarbeit gestaltet, muß auch dem Ausbau der Stillstuben eine größere Aufmerksamkeit zugewandt werden. Darin sind uns die romanischen Länder weit überlegen. Nach einem französischen Gesetz vom 5. August 1917 haben dort die Mütter das Recht, in den Betrieben zu stillen. Es müssen ihnen dafür außer den sonstigen Pausen zweimal dreißig Minuten zur Verfügung gestellt werden, und zwar ohne Lohnabzug. Betrieben mit mehr als 100 Frauen über 15 Jahren kann die Errichtung von Stillstuben innerhalb oder außerhalb des Betriebes aufgegeben werden. In den Gebieten der Textil- und Zigarrenindustrie, in denen ja die Frauenarbeit nach wie vor wichtig sein wird, könnte eine solche Maßnahme großen Segen stiften, vor allem, wenn die Stillstuben gleichzeitig als Säuglingskrippen ausgebaut würden.

Recht empfehlenswert ist auch nach Rott (41) folgende Maßnahme der Ortskrankenkasse in Chemnitz. Sie hat mit dem Verein für Gesundheitspflege einen Vertrag abgeschlossen, daß dieser Verein für zwölf Wochen das Stillen der Krankenkassenangehörigen überwacht und der Kasse bestätigt. Die Ortskrankenkasse meldet alle Niederkünfte dem Verein. In den ersten drei Wochen finden Hausbesuche statt, dann werden die Mütter angehalten, die Fürsorge-

stelle aufzusuchen. Für dieses Zusammenwirken zahlte die Ortskrankenkasse im Jahre 1914 3000 Mark an die Fürsorgestelle. Auch die Frankfurter Ortskrankenkasse hat nach Hanauer (42) auf Grund des § 363 RVO. einen guten Mutterschutz und Stillkontrolle geschaffen.

Außer diesem Ausbau der Niederkunftsmeldung durch die Krankenkassen ist auch die durch Hebammen und die Standesämter an die Fürsorgestellen überall einzurichten, damit gleich nach der Geburt die Fürsorgeschwester ihren ersten Wohnungsbesuch machen kann, weil von ihm bei dem nicht seltenen Versagen der Hebammen die Art der Ernährung abhängt. Zur Beratung in die Fürsorgestellen kommen die Kinder regelmäßig erst nach 14 Tagen, wenn sich die Mütter entschieden haben, ob sie stillen wollen oder nicht. Eine gut geleitete Fürsorgestelle kann viele der sozialen Gründe des Nichtstillens abstellen oder doch wenigstens soweit einschränken, daß sich eine Zwiemilchernährung durchführen läßt. Bei außerhäuslicher Erwerbsarbeit der Mutter kann Zusammenarbeit der Fürsorgestelle und etwa vorhandenen Krippen oder gar die Angliederung einer Krippe an die Fürsorgestelle zum Heile des Kindes manchen Segen stiften. Diese Bestrebungen der Fürsorgestellen sind von den Krankenkassen und Landesversicherungsanstalten durch Geldmittel zu unterstützen, wie es vorbildlich schon im Kriege in Oldenburg und der Rheinprovinz geschehen ist. Außerdem sind erkrankten Säuglingen Beihilfen durch Einweisung in Krankenhäuser und ähnliche Anstalten zu gewähren.

Auf die Einrichtung der Krippen kann in diesem Zusammenhange nicht weiter eingegangen werden. Nach Möglichkeit muß man immer daran festhalten, daß Säuglingskrippen in erster Linie für Kinder lediger Mütter da sind, wenn die Mütter zur Arbeit gehen und ihre Kinder selbst stillen. Säuglinge von verheirateten Frauen sollten bei der Aufnahme immer erst Berücksichtigung finden, wenn die Nachfrage von seiten lediger Mütter befriedigt ist. Für die Verpflegung der Kinder in der Krippe sollen die Mütter einen Beitrag leisten. Es muß angestrebt werden, daß das Verantwortlichkeitsgefühl der Mütter durch die Krippen nicht eingeschläfert wird. Zur Pflege kranker Säuglinge sind die Krippen nicht da, sondern diese Aufgabe liegt den Säuglingsheimen und Kinderkrankenhäusern ob. Sie müssen allerdings auch in der Lage sein, gesunde Säuglinge vorübergehend aufzunehmen, wenn plötzliche mißliche Familienverhältnisse es notwendig machen, bis eine geeignete Pflege gefunden ist. Dazu ist natürlich notwendig, daß in dringenden Fällen die Aufnahme sofort ohne bürokratischen Instanzenzug erfolgen kann, wie es in Charlottenburg vorbildlich geschieht.

Eng mit der Säuglingsfürsorge hängt die Fürsorge für Pflege- oder Haltekinder zusammen. Das Haltekinderwesen ist in Deutschland durch landesgesetzliche Bestimmungen und Erlasse der örtlichen Polizeibehörden recht verschieden geregelt. Im allgemeinen ist man sich jetzt darüber einig, daß zweckmäßig alle Kinder, ehe sie in Pflege gegeben werden, durch Überweisung in eine Anstalt auf ihren Gesundheitszustand beobachtet werden, besonders um angeborene Syphilis festzustellen, wie es z. B. die Organisation zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten in Hamburg vorsieht [Hahn und Manchot (43)]. In der Stadt Berlin werden schon alle hereditär-syphilitischen Kinder in den Säuglingsfürsorgestellen ambulant behandelt. Abgesehen von der Behandlung in Kinderkrankenhäusern besteht in Friedrichshagen bei Berlin

ein Pflegeheim für geschlechtskranke Kleinkinder unter Leitung von Rosenthal (44), das Säuglinge aufnimmt, die durch geschlechtskranke Eltern belastet sind. Die Kinder werden dort durchschnittlich vier Jahre behandelt.

Von den Pflege- oder Zieheltern wird neben einwandfreiem Ruf verlangt, daß sie imstande sind, die Pflege und Erziehung gebührend durchzuführen, und daß ihre Wohnungen zur Aufnahme von Ziehkindern in hygienischer Beziehung einwandfrei sind. Erst wenn sich die Polizeibehörde vom Zutreffen dieser Voraussetzungen überzeugt hat, darf sie die Genehmigung zur Annahme eines Ziehkindes auf Widerruf geben. Alle wesentlichen Veränderungen in der Lebenslage der Zieheltern, jeder Umzug, die Aufnahme und Abgabe und der Tod des Pflegekindes sind der Behörde sofort bekannt zu geben.

Notwendig ist, daß alle Zieh-, Halte- und Pflegekinder bis zum vollendeten dritten Jahre von den Säuglingsfürsorgestellen überwacht werden. Ältere Kinder müssen regelmäßig dem beamteten Arzt oder einer Kleinkinderfürsorgestelle zugeführt werden. Die Kontrolle in den Wohnungen übernehmen die Fürsorgeschwestern oder bei älteren Kindern die Waisenräte, Waisenzüchterinnen oder Stadtärzte. Nur straffe Kontrolle und im Bedarfsfalle Vorführungszwang kann erreichen, daß die Engelmacherei und der Kinderhandel unterbunden wird.

Ganz wesentlich erleichtert wird die Überwachung der Haltekinder durch die Berufsvormundschaft, der am besten überhaupt alle unehelichen und Armenamtspflegekinder unterstellt werden, im Sinne der von Taube in Leipzig entwickelten Einrichtung. Hoffentlich bringt uns die Zukunft auch auf diesem Gebiete eine reichsgesetzliche Regelung, weil die Berufsvormundschaft im Zusammenhang mit der Säuglings- und Kleinkinderfürsorge vor allen Dingen berufen ist, die hohe Sterblichkeit der unehelichen Säuglinge und Kleinkinder zu vermindern.

Gegenüber den Armenamtspflege- oder Waisenkindern sind die Leistungen der Öffentlichkeit recht verschieden je nach der Leistungsfähigkeit des Armenverbandes. Es ist daher anzustreben, daß größere leistungsfähige Zweckverbände geschaffen werden, die den Waisen- und Pflegekindern eine nachhaltigere Fürsorge zukommen lassen können und sich besonders die Erziehung und Ausbildung des einzelnen Waisenkindes zum nützlichen Staatsbürger angelegen sein lassen. Die Leistungen sind bisher (1. April 1920) z. B. im nördlichen Baden völlig ungenügend, da jährliche Pflegesätze von 100—120 Mark für die einzelnen in Pflege untergebrachten Kinder der Durchschnitt sind. Hier liegt ein Mißstand vor, der für die Kinder von den trostlosesten Folgen sein muß, weil sie auf dem Lande als billige Arbeitskräfte ausgenutzt werden.

Die Frage der Neuregelung der Jugendfürsorge durch Jugendämter soll später noch berührt werden. Es sei nur in diesem Zusammenhange darauf hingewiesen, daß Rott (45) die Einbeziehung der fürsorgebedürftigen ehelichen Säuglinge — das sind die Säuglinge der außerhäuslich erwerbstätigen Ehefrauen, die nach seiner Schätzung 22% aller fürsorgebedürftigen Säuglinge ausmachen — in das neue Jugendfürsorgegesetz Preußens verlangt.

Über die Verbindung von Säuglings-, Mütterheim und Findelhaus ist schon gesprochen. Diese Anstalten können bei der Erziehung der Mütter vorbildliche Arbeit leisten und auch als Unterrichtsanstalten für Ärzte, Fürsorgerinnen, Hebammen und Pflegerinnen große Bedeutung gewinnen. Unzweckmäßig ist

es sicher, wenn man die bisher in der Hauptsache offen durchgeführte Unehelichenfürsorge ausschließlich geschlossen handhaben wollte. Das scheint aber auch gar nicht das Ziel der „Deutschen Gesellschaft für neuzeitliche Findelhäuser“ zu sein, sondern wird ihr von der Kritik unterstellt. Wir brauchen zur offenen unehelichen Fürsorge und auch in vielen Fällen für die alleinstehenden ehelichen Säuglinge und Kleinkinder eine geschlossene Fürsorge als Ergänzung. Deren Wert erkennt auch Rott (46) an, „wenn beide Formen planmäßig und rationell ineinanderarbeiten“.

Kleinkinderfürsorge.

Aus der Säuglingsfürsorge hat die Kleinkinderfürsorge organisch herauszuwachsen. Man ist bisher zu leicht geneigt, Säuglings- und Kleinkindesalter scharf zu trennen. Wenn auch die natürliche Ernährung an der Brust einen gewissen Unterschied berechtigt erscheinen läßt, so müssen doch die für das Kleinkind hinzukommenden erzieherischen Aufgaben schon im ersten Lebensjahre einsetzen. Außerdem wächst die Gefährdung des Kindes mit seiner zunehmenden Fähigkeit, sich selbst vom Platze zu bewegen und so viele Gefahren selbständig aufzusuchen. Gewiß sind in manchen besonders gut geleiteten Gemeinden auch die Kleinkinder schon versorgt, aber die Fürsorge hat sich auf das ganze Reich möglichst gleichwertig zu erstrecken, wenn für das Volksganzeersprießliches geleistet werden soll.

In anderem Maße als bisher müssen die Nöte der Kleinkinder aufgesucht werden, die nicht nur auf erzieherischem und gesundheitlichem Gebiete liegen, sondern die zum recht erheblichen Teil aus der wirtschaftlichen Notlage der Eltern erwachsen. Durch den Krieg und die gesteigerte Erwerbstätigkeit der Frau ist die Notlage besonders der im Kriege geborenen Kinder außerordentlich gestiegen, weil gerade sie in stärkerem Maße als ihre Altersgenossen in früheren Jahren Pflege und Aufsicht der Mütter entbehren mußten. Die durch Nahrungsmangel geschwächte Gesundheit wird noch auf Jahre hinaus die Kleinkinder besonders anfällig gegen Erkrankungen aller Art erhalten und in der Entwicklung Geschädigte heilender Maßnahmen bedürftig sein lassen.

Im Kleinkindesalter tritt die Notwendigkeit, bei der sozialen Fürsorge alle drei Zweige, den wirtschaftlichen, den gesundheitlichen und den erzieherischen, gleichmäßig auszubauen, besonders scharf hervor und macht sich von nun an gleich nachdrücklich bis in das Leben der Erwachsenen hinein geltend. Hier sei schon auf Klumkers (47) Richtlinien für den Neubau der Jugendfürsorge hingewiesen, auf die nochmal zurückzukommen ist, wenn der Überblick über die Notlage der Jugendlichen gegeben ist.

Die wirtschaftlichen Fragen brauchen nicht besonders besprochen zu werden. Die Hebung der wirtschaftlichen Notlage weitester Volksschichten wird ganz automatisch auch den Kleinkindern zugute kommen.

Von großer Bedeutung ist das Reichsversorgungsgesetz für die Kinder. Es berücksichtigt durch Kinderzulagen den Familienstand, gewährt eine ausreichende Waisenrente, hat den Kreis bezugsberechtigter Kinder durch seine Ausdehnung auf uneheliche Kinder, Adoptiv-, Stief- und Pflegekinder unter gewissen Bedingungen zweckdienlich erweitert, ermöglicht die Fürsorge für gebrechliche Kinder über das 18. Lebensjahr hinaus und stellt die durch

Erwerbsarbeit in der Kindererziehung behinderten Witwen den erwerbsunfähigen gleich. Neu ist, daß der Anspruch auf Rente übertragen, verpfändet und gepfändet werden kann. So sind durch die Kriegswaisenfürsorge wichtige Richtlinien für den Ausbau der gesamten Jugendwohlfahrtspflege gegeben.

Die gesundheitliche Gefährdung des Kleinkindes beleuchten folgende Zahlen, die Doernberger in den Blättern für Säuglings- und Kleinkinderfürsorge mitteilt. Von 11 109 Lernanfängern in München im Jahre 1909/10 litten 5191 an Rachitis und Skrofulose, 1249 an Veränderungen der Wirbelsäule, 1013 an Veränderungen der Brustorgane. Dazu kommen die großen Zahlen der Kleinkinder mit schlechten Zähnen, mit Veränderungen in Mund, Nase und Rachen, mit Augen- und Ohrenleiden und mit Hautausschlägen. Nur 30 von 100 Kindern in München und Nürnberg waren beim Schuleintritt einwandfrei gesund.

Diese Leiden sind fast immer die Folgen von Mangel an Pflege und Aufsicht, von schlechter oder fehlender Vorbildung der Mütter für ihren Aufzuchtberuf, von der wirtschaftlichen Notlage der arbeitenden Klassen. Häufig sind die Kleinkinder, weil beide Eltern zur Arbeit gehen, sich selbst überlassen, oft sogar in den ungesunden schmutzigen Wohnungen eingeschlossen, nicht selten unter der Aufsicht völlig unfähiger älterer Geschwister.

So war das Eingreifen des Deutschen Kinderschutzverbandes im Jahre 1915 notwendig bei 6965 Kindern, und zwar in 23,3% der Fälle wegen Mißhandlungen, in 22,2% wegen Verwahrlosung, in 15,1% wegen Vernachlässigung, in 12,1% wegen sittlicher Gefährdung; 6,1% der Kinder konnten von ihren Eltern nicht erzogen werden und 5,5% waren durch ihren Hang zum Umhertreiben nachdrücklich gefährdet. 84,3% dieser Kinder waren noch nicht im schulpflichtigen Alter (zit. nach Elster [48]).

Es würde zu weit führen, ausführliche statistische Belege für die Not der Kleinkinder als Kriegswirkung zusammenzutragen. Außer diesen äußerlich feststellbaren Schädigungen durch akute und chronische Erkrankungen, durch Verwahrlosung und schlechte Erziehung müssen auch noch jene Schäden aufgezeigt werden, die nicht zahlenmäßig zu belegen sind und doch die gesunde geistige und seelische Entwicklung des Kleinkindes in hohem Maße beeinträchtigen.

Unsere großstädtischen Kleinkinder können nicht die notwendigen Vorstellungen und Eindrücke sammeln, auf denen die Schule später aufbauen kann; im Gegenteil, ihr sich entfaltender Geist wird angefüllt mit Eindrücken und Erlebnissen, die jede spätere Schulerziehung nur erschweren. Es wird den Lehrern unmöglich gemacht, dieses Unkraut wieder auszujäten, weil der Lehrplan, wenn er erledigt werden soll, dafür keine ausreichende Zeit läßt. Bei gemeinsamer Erziehung aller Kinder in Volksschulen werden sich für von Haus aus besser vorbereitete Kinder aus diesem Bildungsunterschied beim Schulanfang schwere Gefahren für ihre geistige Weiterentwicklung ergeben. Die Schule wird diese besser vorbereiteten Kinder langweilen und so ihren Fleiß, ihre Anteilnahme am Unterricht lähmen. Hier haben wir es mit einer Materialsünde schwerster Art zu tun, die noch viel zu wenig erkannt ist. Keineswegs soll der Schule die Erziehung der Kinder allein zugemutet werden; es klafft hier in den Fürsorgemaßnahmen eine gewaltige Lücke, die zu unübersehbaren Schäden führen muß, weil sie später nicht mehr ausgeglichen werden kann.

Das Elternhaus versagt, die Mütter haben oft keine Zeit, oft kein Verständnis für die seelischen Regungen ihrer Kinder. Selbst unerzogen und unbeherrscht können die Eltern kein gutes Beispiel geben. Ihre Gleichgültigkeit läßt die Kinder geistig und sittlich verwahrlosen.

Die Arbeit der Schule setzt zu spät ein, die Schule bekommt nicht mehr die Kinder, für die ihr Aufbau zugeschnitten ist. Man kann sich diese Notlage gar nicht groß genug vorstellen. Was haben demgegenüber die vorhandenen Krippen und Kinderbewahranstalten geleistet? In Bayern betrug die Zahl der Kleinkinder unter 6 Jahren im letzten Friedensjahr rund 1 Million. 50 000 starben im Säuglings- und Kleinkindesalter, rund 50 000 waren mehr oder weniger lange in Krippen und Kleinkinderbewahranstalten untergebracht. Die übrigen 900 000 waren zum größten Teil den verschiedensten körperlichen und seelischen Schäden ausgeliefert. Kann bei solchen Zuständen der Ausbau der Krippen, der Kinderbewahranstalten, der Kleinkinderfürsorgestellen ersprießliche Arbeit leisten? Dies ist zu bezweifeln. Sicher können wir alle diese Einrichtungen nicht mehr entbehren, aber sie greifen nicht durch. Wir können sie aus rein äußeren Gründen nicht ins Uferlose vermehren. Wir müssen festhalten, daß sie nur ein Notbehelf sind bei ungünstigen Familienverhältnissen. Anzustreben bleibt, daß die Kinder in der elterlichen Familie erzogen und aufgezogen werden, wenn wir nicht alle Familienbande auflösen wollen.

Vornherein ist es möglich, sich des heranwachsenden Geschlechtes gründlich anzunehmen, um sie zur Menschaufzucht und Erziehung anzulernen, die ihre Eltern nicht beherrschen. Dann hätten wir aber eine ganze Generation von noch nicht dazu vorbereiteten. Nun fällt ja die Wehrpflicht für unser Volk im früheren Rahmen durch das Machtwort der Feinde und eigenen Willen fort, dafür müßte Ausbildungspflicht der Erwachsenen nicht nur der Frauen, sondern auch der Männer in Erziehungs- und Aufzuchtfragen und Körperstählung treten. Über das weibliche Dienstjahr ist schon genug geschrieben. In irgendeiner Form muß es zum Heile unseres Volkes eingeführt werden, aber es würde nach seiner Einführung immer erst die künftigen Mütter umfassen. Wir können es uns aber nicht leisten, die schon vorhandenen Mütter unbewußt und bewußt sich gegen das heranwachsende Geschlecht versündigen zu lassen. Man spricht jetzt so viel von Volkshochschulen und Bildungsabsichten. Man sollte obligatorische Kurse für alle Frauen und Männer zwischen zwanzig und dreißig Jahren einrichten, um über das ganze Land hin erst einmal das Wissen um Menschaufzucht und -erziehung zu vermitteln.

Zuerst würdigte die Stadt Charlottenburg die Notlage der Kleinkinder und baute seine Säuglingsfürsorgestellen zu Kleinkinderfürsorgestellen aus. Besondere Rührigkeit entfaltete im Kriege der deutsche Ausschuß für Kleinkinderfürsorge und sucht durch seinen Nachrichtendienst (49) alle beteiligten Kreise schnell über die verschiedensten Maßnahmen zu unterrichten.

Als neue dringliche Forderungen machten sich im Kriege geltend Maßnahmen zur Fürsorge für aufsichtsbedürftige Kinder erwerbstätiger Mütter. Man gründete Kriegsausschüsse in den einzelnen Städten, die am zweckmäßigsten mit den Jugendämtern zusammenarbeiten, um planmäßig Hilfe leisten zu können. Diese Einrichtungen werden jetzt nach dem Kriege bei den gänzlich veränderten Erwerbsverhältnissen der Frauen nicht mehr in gleichem Maßstabe nötig sein. Immerhin ist anzunehmen, daß manche unter den Kriegsverhältnissen neu

geschaffene Einrichtung für die Kinderversorgung auch weiterhin als Kindertagesheim bestehen bleibt.

Ungleich notwendiger wurden im Kriege Einrichtungen, um große Massen von Großstadtkindern für längere Zeit durch einen geeigneten Landaufenthalt zu kräftigen. Wenn dafür in erster Linie schulpflichtige Kinder in Betracht kamen, so wurden doch auch mit Kleinkindern die verschiedensten Versuche gemacht. In Leipzig wurde ein Kleinkindersommerheim gegründet, das zur vorübergehenden Entlastung der Kindergärten und Kinderbewahranstalten, die während der Sommerferien ihren Betrieb einstellen mußten, dienen sollte und gleichzeitig die Kleinkinder eine Weile den Einflüssen der Großstadt durch Landaufenthalt entzog.

Auch den Luftbadkolonien für bedürftige Kinder, die schon seit zehn Jahren in Bremen, Mannheim und Frankfurt a. Main bestanden hatten, wurde erhöhte Aufmerksamkeit zugewandt, da man ihre besondere vorbeugende Wirkung gegen Tuberkulose und Rachitis immer mehr schätzen lernte. Die Gewöhnung unbedeckter Kinder an die frische Luft kann überhaupt nicht hoch genug eingeschätzt werden und sollte nach Möglichkeit bei einigermaßen günstigem Wetter zur Volkssitte werden, um die von uns Kulturmenschen so sehr vernachlässigte Hautpflege zur Geltung zu bringen.

Um die Kleinkinderfürsorge auf dem Lande während der Erntezeit fruchtbar zu gestalten und die erwerbstätigen Mütter nach Kräften zu entlasten, sendet die Provinzial-Abteilung Rheinprovinz des Deutschen Vereins für ländliche Wohlfahrts- und Heimatspflege Pflegerinnen auf das Land. Die eigentlichen Träger dieser Fürsorge sollen die politischen oder kirchlichen Gemeinden sein.

Einen eigenartigen Versuch zur gesundheitlichen Kleinkinderfürsorge hat die Stadt Görlitz unternommen. Dort werden erholungs- und kräftigungsbedürftige Kleinkinder in einem Heim aufgenommen, das außer der Beaufsichtigung auch die Bekämpfung von Krankheitszuständen unternimmt in der Art, daß die kränklichen Kinder nach einem langfristigen einfachen Heilplan hauptsächlich durch Solbäder und Kräftigungsmittel wie Lebertran, Jod, Eisen behandelt werden. Auch Frankfurt hat in einer Kinderschule durch eine Fürsorgeschwester unter Leitung eines Arztes ganz ähnliche Maßnahmen mit gutem Erfolg durchführen lassen.

Diese Verbindung von Aufsicht und Gesundheitsfürsorge ließe sich ohne große Kosten besonders gut in Fabrikkindergärten ausbauen.

Doch alle diese verschiedenen Maßnahmen erfordern zu sehr zersplitterte Organisationsarbeit, wenn sie überall, wo sie notwendig wären, wirksam werden sollten. Auch sind die Bedürfnisse zu wechselnd. Manche Maßnahmen kamen besonders Kriegsbedürfnissen entgegen, die im Frieden wieder fortfallen. Wenigstens muß man fordern, daß alle solche Unternehmungen in straffer Organisation mit den Fürsorgestellen zusammenarbeiten. Wirklich durchgreifende Erfolge sind jedoch erst zu erwarten, wenn die obligatorische Familienversicherung die Möglichkeit der Krankheitsbehandlung im größten Umfange für die ihrer bedürftigen Kinder der erwerbstätigen Bevölkerung schafft.

Die Fürsorgemaßnahmen zum Schutze der Kleinkinder durch Krippen, Kinderbewahranstalten, Kindergärten und Spielschulen weisen bisher zwei nicht unbedenkliche Mängel auf. Erstens gefährden sie die Gesundheit der dort täglich aus den Familien zusammenströmenden Kinder nicht unerheblich,

und zweitens nehmen sie auf die körperliche und geistige Entwicklung der Kinder häufig nicht genug Bedacht.

Nach dem Stande unserer hygienischen Kenntnisse müßten die Krippen und alle ähnlichen Anstalten fähig sein, den Kindern einen gesunderen Aufenthalt als das Elternhaus zu gewähren. Doch entsprechen viele solche Einrichtungen immer noch nicht den notwendigsten Anforderungen, weil die strenge Durchführung hygienischer Maßnahmen viel Geld kostet und von dem leitenden Personal große Gewissenhaftigkeit, Sorgfalt und umfangreiche Kenntnisse verlangt. Leider fehlt es noch häufig an ausreichender Vorbildung, die durch guten Willen nicht ersetzt werden kann. Außerdem ist unbedingt ärztliche Überwachung aller dieser Einrichtungen zu verlangen, die durch Verordnungen geregelt werden muß.

In vielen Kleinkinderschulen wird auf den gesunden Bewegungsdrang nicht genug Rücksicht genommen, und die körperliche Kräftigung und das Beherrschenlernen der Glieder durch richtigen Gebrauch von Muskeln vernachlässigt auf Kosten einer zu weitgehenden geistigen Anstrengung durch Beschäftigungsspiele und Übungen zur Förderung der Sprechfertigkeit, Entwicklung des Formensinns und der alleinigen Geschicklichkeit der Hand. v. Baeyer und Winter (50) teilen in ihrem Büchlein über Kinderturnen reiche Erfahrungen mit, wie diesen Übelständen mit den einfachsten Mitteln abzuhelpen ist. Die Gefahr des zu langen und zu frühen Sitzens für die ganze körperliche Entwicklung des Kleinkindes darf keineswegs unterschätzt werden. Es spricht bei derartigen Beschäftigungsspielen die Möglichkeit des leichteren Ordnunghaltens zur Bequemlichkeit des Aufsichtspersonals zu stark mit.

Wir müssen künftig trotz aller schon vorhandenen Einrichtungen anstreben, daß nach Möglichkeit die Kleinkinder wieder gesunde Familienverhältnisse vorfinden. Die Kleinhaussiedelungen, die Gartenstadtbewegungen, die Entwicklung von Schrebergärten und Parzellenbetrieb haben hier große Aufgaben zu erfüllen neben allen Bestrebungen, die eine wirtschaftliche Hebung der unteren Stände zum Ziele haben. Unbedingt muß beim Städtebau auf die Bedürfnisse der Kleinkinder und Kinder durch Anlage von zahlreichen Spiel- und Tummelplätzen künftig mehr Rücksicht genommen werden. Segensreich auf die körperliche Entwicklung der Kleinkinder kann auch der Ausbau von Kindervolksküchen wirken.

Wo derartige Voraussetzungen zum Besten der Kleinkinder fehlen, haben die Maßnahmen der vollständigen oder ergänzenden Fürsorge einzugreifen.

Die vollständige Fürsorge bietet dem Kinde alle Bedürfnisse des Lebens und wird praktisch entweder in geschlossenen Anstalten oder durch Verteilung der Kinder auf Familien durchgeführt. Neuerdings ist die Landesversicherungsanstalt der Hansestädte, Lübeck, dazu übergegangen, Waisen-Rentenempfänger in Anstalts- oder ländliche Familienpflege zu geben, wenn auf die Rente verzichtet wird. Diese Waisenfürsorge, die sich unter anderem auf den § 1277 der RVO. stützt, kann für die gesundheitliche und seelische Entwicklung der Kinder von außerordentlichem Nutzen sein.

Zur vollständigen Fürsorge ist auch der weitere Ausbau von Kinderkrankenhäusern zu rechnen, die besonders zur Bekämpfung der Tuberkulose noch nicht ausreichend vorhanden sind.

Schulkinderfürsorge.

Ehe wir uns zur Fürsorge im schulpflichtigen Alter wenden, sei nachdrücklich darauf hingewiesen, daß sie völlig in der Luft schweben würde, wenn sie sich nicht organisch aus den Fürsorgebestrebungen für den Säugling und das Kleinkind entwickeln kann. Unsere sämtlichen Fürsorgebestrebungen kranken daran, daß sie nicht Hand in Hand arbeiten. Es ist so, als wollte man einen Tunnel durch einen Berg bauen und finge nicht nur den Bau an den beiden gegenüber liegenden Stellen an, sondern versuchte auch von seitwärts her den Bau zu fördern. Darin offenbart sich eine geradezu unsinnige Kraftverschwendung. Sicher haben die vielen offenkundig werdenden Nöte der verschiedenen Lebensalter ein gleichzeitiges Einsetzen der Fürsorgemaßnahmen an den verschiedensten Stellen notwendig gemacht. Aber es ist wirklich an der Zeit, daß alle diese segenspendenden Bäche in ein Strombett zusammengefaßt werden.

Es kann gar nicht nachdrücklich genug betont werden, welche unnütze Arbeit die noch unausgefüllten Lücken in der Fürsorge den schon vorhandenen Betätigungsgebieten bringen. Jedes Volk bildet in seinem Aufbau eine sich dauernd von unten her ergänzende Pyramide. Selbstverständlich können an allen Stellen kranke verwitterte Steine herausgebrochen und ersetzt werden, aber eine Gesundung des Ganzen kann nur eintreten, wenn von unten an durch vorbeugende Maßnahmen nach Möglichkeit alle Schädigungen ausgeschaltet werden.

Nach Langsteins Untersuchungen über Schulrekruten im Jahre 1912 in Charlottenburg waren nur rund 9% der Knaben und Mädchen Kinder ohne Abweichungen, rund 39,5% mit unerheblichen Störungen, dagegen wiesen rund 46,0% ernster zu nehmende Störungen auf und 5—6% waren krank. Bei 30,7% der Knaben und 37,9% der Mädchen von 1891 Knaben und 1787 Mädchen waren Krankheiten der Zähne festzustellen, während Anämie, Skroflose, Rachitis und Krankheiten der Wirbelsäule bei Knaben und Mädchen zwischen 17 und 23% schwankten. Durch die Kriegsfolgen hat die Kindergefährdung und Verelendung außerordentlich zugenommen.

Wenn auch die Sterblichkeit gerade im Schulalter von Jahr zu Jahr sinkt, so nehmen doch die oben angeführten Erkrankungen weiter zu. Unkenntnis und Unwissenheit der Eltern machen sich bei der Vernachlässigung der Gesundheit besonders geltend. Aus dem Schulbetriebe selbst erwachsen der Jugend die verschiedensten Schäden. Die jähe Änderung der Lebensweise beim Schuleintritt bringt die mannigfachsten Gefahren mit sich. Hier hat die Schule die Aufgabe, alles zu vermeiden, was als Folge des Schulzwanges den Kindern irgendwie schaden kann. Auf diesem Gebiete ist auch schon im weitesten Maße Erfreuliches geleistet. Doch muß für die Zukunft der Bevölkerung viel nachdrücklicher klar werden, daß die Familie nicht ihre vernachlässigten Kinder für andere Kinder beim Zusammentreffen in der Schule zur Gefahr werden läßt. Wenn die Einheitsschule verwirklicht wird, muß darauf besonderer Wert gelegt werden. Das Volk muß die Gefahren kennen lernen, die in der gegenseitigen Bedrohung für alle liegen. Erreicht werden kann das nur durch eine durchgreifende Aufklärungs- und Erziehungsarbeit an den Eltern. Ohne Schularzt, der einer staatlichen oder übertragenen Dienstaufsicht unterstehen muß, ist die Frage nicht zu lösen.

Zu Beginn der Schule muß der Schularzt eine Musterung aller Schulkinder vornehmen, um Schwächlinge zurückzustellen, Gefährdete überwachen zu können, Kranke der Behandlung zuzuführen und um einen Überblick über aller Gesundheitszustand zu gewinnen. Während der eigentlichen Schuljahre hat eine möglichst häufige Nachuntersuchung aller Kinder stattzufinden, während Schwächlichen und auffällig werdenden Kindern jederzeit Rat und Hilfe zu leisten ist. Eine einmalige Zwischenuntersuchung dürfte zu wenig sein. Neben dem Schularztsystem ist künftig der Ausbau von Schulzahnkliniken nachdrücklich anzustreben.

Am Ende der Schulzeit ergeben sich für den Schularzt, der auch psychologisch vorgebildet sein muß, die wichtigen Aufgaben der Berufsberatung in Zusammenarbeit mit dem Pädagogen und den Arbeitsvermittlungsstellen. Unbedingt muß das Schularztsystem auf sämtliche Mittel-, Fortbildungs- und Gewerbeschulen ausgedehnt werden. Nur mit Hilfe des Schularztes kann eine Entlastung des Schulbetriebes von minder tüchtigen Schülern stattfinden, die jetzt auf die Leistungen der Klassen einen recht hemmenden Einfluß ausüben. Oft aus Modegründen oder, weil es die finanzielle Lage der Eltern gestattet, sind die höheren Schulen durch Ungeeignete belastet.

Der Schularzt hat die Anforderungen durch die Schulaufgaben zu überwachen und die Sonderung der Schüler in Hilfs- und Förderklassen mit zu übernehmen. Er muß als Vermittler für die Benutzung der Schulwohlfahrts-einrichtungen zuständig sein, wenn es sich darum handelt, die Kinder auszusuchen für Ferienkolonien, Ferienwanderungen, Schulspeisungen, Landaufenthalt, Unterbringung in Seehospizen, Einweisung in Solbäder.

Gerade jetzt nach dem Kriege und der vermehrten Tuberkulosegefahr ist das Zusammenarbeiten von Tuberkulosefürsorgestelle und Schularzt unbedingt erforderlich. Einerseits hat der Schularzt alle Tuberkuloseverdächtigen und die Kranken der Fürsorgestelle zu überweisen, andererseits muß er von den Fürsorgestellen benachrichtigt werden, sobald in der Familie der Schulkinder irgendwelche Erkrankungsfälle an Tuberkulose der Fürsorgestelle bekannt werden, damit er durch Aufklärung, Überwachung und rechtzeitiges Eingreifen die bedrohten Schulkinder vor Schaden bewahren hilft, andererseits die schon angesteckten Kinder Kräftigungsmaßnahmen zuführen kann.

Auf die ansteckenden Krankheiten muß künftig nachdrücklicher geachtet werden als bisher, besonders die Zunahme der Diphtherie wird energische Bekämpfungsmaßnahmen notwendig machen. Für Großstädte müßten Sonderklassen für Diphtheriebazillenträger in Betracht gezogen werden, weil es nach dem heutigen Stande der Diphtherieforschung nicht ungefährlich ist, Kinder, die Bazillenträger sind, nach einer mehrwöchigen Absperrung wieder unter die übrigen Kinder aufzunehmen.

Bei der Verbreitung der Geschlechtskrankheiten wird der Schularzt auch um die genitale Untersuchung der Kinder, besonders der kleinen Mädchen, nicht mehr herumkommen, denn die Fälle von Gonorrhöe im Kindesalter haben sich wesentlich vermehrt. Überhaupt sollten die Schulärzte immer bestrebt sein, auch gegen die „Prüderie“ vorzugehen und deshalb die Kinder stets völlig entblößt untersuchen. Wenn das von Anfang an regelmäßig geschieht, kann eine falsche Scham gar nicht aufkommen und das ganze künftige Geschlecht würde zu menschenwürdigeren Begriffen über den nackten Körper kommen,

als sie jetzt verbreitet sind. Auch läßt sich eine genitale Untersuchung weit leichter im Anschluß an eine völlige Entkleidung durchführen, als wenn nur die Geschlechtsteile besichtigt werden.

Im Zusammenhang mit den Schulbadeeinrichtungen könnte der Schularzt wesentlichen Einfluß auf die falschen Bekleidungsitten der Bevölkerung gewinnen.

Doch mit dem Untersuchen und Überwachen allein ist es nicht getan. Die Ergebnisse müssen nun für die Gesundheit fruchtbar gemacht werden. Ohne obligatorische Familienversicherung ist das undenkbar. Bisher dürfen die Schulärzte nicht behandeln. Sie müssen in taktvoller Weise mit den praktizierenden Kollegen zusammenarbeiten und müssen fähig sein, die Eltern über die notwendigen Maßnahmen aufzuklären und zu beraten. Dies hat in jedem Einzelfalle durch mündliche oder schriftliche Benachrichtigung zu geschehen. Unbedingt müssen Sprechstunden für die Eltern und Elternberatungsstunden eingeführt werden. In den letzteren hätte der Schularzt die Aufgabe, durch Vorträge aufklärend und belehrend über alle Fragen der Gesundheit zu wirken. So wird der Schularzt mit Notwendigkeit zum Fürsorgearzt für das schulpflichtige Alter.

Vielerorts sind Schulschwester tätig, die durch Hausbesuche und in Beratungsstunden die Arbeit des Schularztes unterstützen. Eine Trennung zwischen Schulschwester und Schulpflegerin ist überflüssig. Oft wird es zweckmäßiger sein, keine besondere Schulschwester anzustellen, sondern den allgemeinen Fürsorgerinnen diese Arbeit zu übertragen. Es ist unbedingt Vorsicht geboten bei der Gewährung von Unterstützung der verschiedensten Art, weil sämtliche Fürsorgemaßnahmen, die zum Zwecke einer gerechten Verteilung planvoll ineinander greifen müssen, oft mißbraucht werden. Das kann nur durch engste Zusammenarbeit aller in Betracht kommenden Fürsorge- und Wohlfahrtsstellen vermieden werden.

Im schulpflichtigen Alter muß noch besondere Aufmerksamkeit den psychopathischen Konstitutionen gewidmet werden. Mit Hilfsklassen und Klassen für Minderbegabte allein ist es nicht getan. Ziehen (51) hat darauf hingewiesen, daß viele dieser Kinder unter den äußeren Umweltsverhältnissen notgedrungen zu Geisteskranken, Schwachsinnigen oder moralisch Minderwertigen herabsinken müssen, wenn nicht rechtzeitig für sie mehr geschieht, als durch getrennten Unterricht erreicht werden kann. Er fordert, daß für diese Art Kinder nach dem 10. Lebensjahre möglichst eine heilpädagogische Behandlung in geschlossenen Anstalten einsetzen soll, um aus diesem gefährdeten Menschenmaterial noch das denkbar Beste zu gestalten. Über den heutigen Stand der Schwachsinnigenfürsorge berichtet Stier im Sozialärztlichen Praktikum (32).

Die Berufsberatung der zur Entlassung kommenden Schulkinder ist durch die Kriegsverhältnisse besonders dringlich geworden. Geht doch aus dem Bericht des Landesgewerbeamtes, Handelskammer Berlin, hervor, daß dort früher jährlich über 40 000 Lehrlinge festgestellt wurden, während die Zahl 1914 auf 25 500 und 1917 auf 7900 sank. Darin liegt eine gewaltige Gefahr für die künftige Zusammensetzung unserer Berufsschichten, die eine unheilvolle Einwirkung auf unsere wirtschaftliche Leistungsfähigkeit im Gefolge haben muß. Bayern erließ im Dezember 1917 eine Verordnung zur Abhilfe.

Schule, Gemeinde und Arbeitsamt sollen gemeinsam Lehrstellen vermitteln und die Jugend anregen, gelernte Berufe zu bevorzugen. Preußen folgte im März 1918 mit einem Erlaß, der Aufklärung im Unterricht durch Wort und Film und Aufmunterung zur Erlernung eines Handwerkes vorsieht. Diese Bestrebungen müssen überall auf eine sichere, breite, öffentliche Basis gestellt werden und können nicht mehr gelegentlicher privater Beratung überlassen werden. Zahlreich sind in den letzten Jahren Arbeiten erschienen, die sich mit der wissenschaftlichen Methodenforschung zur Bestimmung bestimmter Berufseignung befassen. Doch müssen dazu erst noch viele mühevoll einzelne Vorarbeiten in den verschiedenen Berufen geleistet werden, ehe von diesen Bestrebungen wirkliche Erfolge zu erwarten sind. Näheres über diese Fragen bringt der Bericht über den Lehrgang über Berufsberatung, der vom 29. VIII. bis 7. IX. 1918 in Berlin stattfand. (Konkordia Bd. 25. Nr. 18. 1918.)

Unbedingt muß jedoch vor der Überschätzung der Ergebnisse wissenschaftlicher psychophysischer Versuche, die Eignung für einzelne Berufe zu ermitteln, gewarnt werden. Es mag sein, daß eine spätere Zeit über besser begründete Kenntnisse verfügt. Jetzt im Anfang der Bewegung ist große Zurückhaltung zu fordern, damit kein Unheil bei der Berufsberatung angerichtet wird. Cimbal (52) erbringt eine recht beachtenswerte Kritik des Eignungsscheines für den ärztlichen Beruf.

Fürsorge für die schulentlassene Jugend.

So führt die Schularztfrage und die Berufsberatung zu den Nöten der Jugendlichen, d. h. der Schulentlassenen zwischen vierzehn und achtzehn Jahren. Im Gegensatz zu den Gefährdungen der früheren Altersklassen auf wirtschaftlichem, gesundheitlichem und erzieherischem Gebiete macht sich nun geltend, daß die jungen Menschen selbsttätige wirtschaftliche Glieder des Volkskörpers werden, also ihre Lage nicht mehr ausschließlich durch die wirtschaftlichen Verhältnisse ihrer Eltern oder Erzieher bedingt wird, und zweitens, daß wir es mit Menschen in einem Alter zu tun haben, wo der Einfluß der Pubertät auf gesundheitlichem und geistig-sittlichem Gebiete geradezu revolutionär wirkt.

Dazu kommt, daß in diesem Alter wesentlich der Ausbau aller Körperorgane stattfindet und schon vorhandene oder noch erworbene Schädigungen meist endgültig für das spätere Leben festgelegt werden. Die einzelnen Schädigungen können in diesem Zusammenhang nicht aufgezählt werden. Unbedingt festzuhalten ist nur, daß die Gefährdung und die schon ins jugendliche Alter aus der Kindheit mitgebrachten Schäden gerade diese Altersklasse als die hilfsbedürftigste erscheinen lassen muß. In merkwürdigem Gegensatz zu dieser Erkenntnis ist bisher gerade für die Jugendlichen am wenigsten auf dem Gebiete der Fürsorge geschehen. Hier überwiegen die Repressivmaßnahmen die vorbeugenden noch ganz erheblich. Erst eine kraftvolle Umstellung der öffentlichen Meinung, die durch die traurigen Kriegserfahrungen mit den Jugendlichen schon eingeleitet ist, kann zu wirklicher Besserung der Verhältnisse führen. Wir müssen die von der Jugend selbst ausgehende Jugendbewegung durch weises Richtengeben bewahren vor Zügellosigkeit, wir müssen sie ihre Weltauffassung aus eigener Kraft finden lassen und doch dem radikalen Freiheitsdrang einen staatsbürgerlichen Zwang entgegensetzen, ohne in der Jugend-

pflege in den Fehler zu verfallen, durch parteipolitische Scheuklappen verbildete Philister zu erziehen.

Hier ist es schwer, sich zu entscheiden, ob wirtschaftliche, gesundheitliche oder pädagogische Forderungen in den Vordergrund gestellt werden sollen.

Die Wechselwirkung und Verquickung dieser drei Gebiete ist äußerst stark. Für den größten Teil der Jugendlichen folgt auf die beendete Schulzeit der Eintritt ins Erwerbsleben, für sehr viele infolgedessen der Austritt aus dem Familienverband. In den Kreisen der handarbeitenden Bevölkerung sind die Minderjährigen der elterlichen Autorität nicht genügend unterstellt. Der Schule und Kirche entwachsen, von der zur Ichsucht führenden materialistischen Weltauffassung ergriffen, bringen Ungebundenheit und wirtschaftliche Selbständigkeit Gefahren mit sich, denen die Angehörigen der oberen Stände meist erst viel später ausgesetzt sind. Diese Mißstände machten sich bei den hohen Kriegslöhnen der Jugendlichen besonders bemerkbar. Ungünstiger als früher standen in den letzten Jahren auch die weiblichen Jugendlichen da, weil ihr Anteil am Erwerbsleben schneller zunahm als bei der männlichen Jugend. Nach einer Schätzung auf Grund der neuesten Statistik (zit. nach H. v. Müller [53]) sollen in Deutschland etwa 900 000 Knaben und fast 700 000 Mädchen im Alter von 14—16 Jahren vorhanden sein, die außerhalb des Elternhauses der Erwerbsarbeit nachgehen; im Alter von 16—18 Jahren sind es reichlich 86% der Knaben und 72% der Mädchen.

Diese Verhältnisse sind deshalb so ungünstig, weil die Eltern gewohnheitsgemäß recht häufig über die Arbeitsverhältnisse, besonders über den Stellungswechsel und die Einkommensverhältnisse der Jugendlichen nicht hinreichend unterrichtet sind. Es müßte künftig die Mitwirkung des Vaters oder Vormundes beim Abschluß aller Arbeitsverträge der Jugendlichen gesetzlich vorgeschrieben werden.

Es kommt hinzu, daß neben dieser weitgehenden Freiheit im Erwerbsleben sich bei den Jugendlichen gleichzeitig alle Einflüsse der Pubertät geltend machen. Dadurch wachsen die Gefahren für die Charakter- und Seelenbildung der Jugendlichen. Wohnungselend, besonders das Schlafgängerwesen (Altenrath [54]), Verlockungen der Großstädte auf sittlichem Gebiete, Untergrabung der moralischen Auffassung durch die Kinos und den Umgang mit älteren Kameraden, zu frühe Bekanntschaft mit dem Alkohol, Tabak und dem Geschlechtsverkehr wirken verheerend auf die sittliche und körperliche Gesundheit der Jugendlichen ein. Wenn schon die Erziehung in der Schulzeit bei vielen wegen der mangelnden Fähigkeit ihrer Eltern versagte, so fehlen für die einsetzende Selbsterziehung alle Grundlagen, so daß die zunehmende Kriminalität, Verrohung und Verwahrlosung der Jugendlichen kein Wunder ist. Die Gesellschaft trägt die Schuld an diesen Verhältnissen, weil sie in keiner Weise vorbeugende Maßnahmen im großen Stile getroffen hat, um den schädlichen Einwirkungen rechtzeitig entgegen zu wirken. Maßnahmen wie Zwangserziehung kommen meist zu spät.

Auf dem Lande machen sich dieselben Einflüsse geltend, weil ein großer Teil der Landjugend sofort nach der Schulentlassung in die Städte abwandert und dadurch meistens jeden Halt an der Familie verliert. Auch die Unterhaltspflicht der Jugendlichen gegen ihre Eltern ist nicht hinreichend geregelt, ebenso wie die im Familienverband bleibenden Jugendlichen nicht genügend vor Ausbeutung durch gewissenlose Eltern geschützt sind.

Diese Tatsachen können nur gestreift werden. Außer gesetzlicher Regelung dieser Verhältnisse käme vor allem zur Abhilfe der Ausbau der Fortbildungsschulen für alle Jugendlichen in Frage, wie er durch Artikel 145 der Reichsverfassung vorgesehen ist. Doch darf die rein erzieherische Aufgabe ebenso wie die später noch zu besprechende körperliche Ausbildung keineswegs hinter der Fortbildung für wirtschaftliche Zwecke zurückstehen. Leider sind von dieser Forderung weiteste Kreise unseres Volkes noch keineswegs durchdrungen.

Über die wirkliche Lage der gesundheitlichen Verhältnisse der Jugendlichen wissen wir noch nicht allzuviel. Wir müssen uns auf die Feststellungen der Schulärzte bei der Schulentlassung und auf die Ergebnisse des Heeresmusterungsgeschäftes stützen. Zu einem klaren Einblick in die Verhältnisse der weiblichen Jugend zu kommen, ist noch schwerer.

Über die Sterblichkeitsverhältnisse berichtet Kaup (55), „daß für die preußischen Städte die Sterbeziffern für die männlichen Personen im Alter von 15—20 Jahren in den letzten Jahren nur verschwindend zurückgegangen sind“. Aus der Veröffentlichung der Absterbeordnung und der Sterbenswahrscheinlichkeit für beide Geschlechter innerhalb des Jahrzehntes 1901/1910 folgert Kaup, daß „unmittelbar nach der Schulentlassung, also im eigentlichen Jugendalter, nur bei den Frauen noch etwa länger andauernd, offenbar im Zusammenhang mit der zunehmenden Berufstätigkeit der Mädchen, die geringsten Erfolge im Kampfe gegen die Sterblichkeit zu finden sind“. Kaup vergleicht dann die Sterblichkeit der englischen und preußischen Jugend und stellt fest, „daß 1885 der Abstand in der Sterbeziffer im Alter von 10—15 Jahren zugunsten der englischen Jugend recht bedeutend war, daß aber in den letzten Jahren bis zum Jahre 1910 die Sterbeziffern der Jugend dieses Alters beiderseits kaum mehr verschieden waren. Im Gegensatze dazu ist der Abstand zuungunsten der preußischen Jugend bis zum wehrpflichtigen Alter größer geworden und in den allerletzten Jahren (bis zum Jahre 1910) zeigen die jungen Männer Englands im Alter von 15—20 Jahren eine Sterbeziffer von 2,7—2,8 Promille, die Sterbeziffern für die Jugend Preußens hingegen befinden sich in einer Höhe von 3,6—3,8 Promille“. Kaup macht für die Zunahme dieser Differenz die Vermehrung der Tuberkulosesterblichkeit in dieser Altersklasse, namentlich beim weiblichen Geschlechte, verantwortlich.

Erst die schulärztliche Tätigkeit in den Fortbildungsschulen und eine umfassende jährliche Musterung der Jungmannen, wie sie R. du Bois Reymond vorschlägt (zit. nach Thiele - Chemnitz [56]), wird uns Aufschluß über die wirkliche Notlage der Jugendlichen bringen. Unbedingt notwendig wäre eine ärztliche Untersuchung aller beim Eintritt in das Erwerbsleben krankenkassenversicherungspflichtig werdender Jugendlicher. Dadurch würde eine Krankheitsverhütung größten Maßstabes gewährleistet, die zur Entlastung der Kassen beitragen würde. Hier hätten die Schulärzte und Kassenärzte Hand in Hand zu arbeiten, so daß bei gut organisiertem Austausch der Gesundheitsbögen die Mühen der Untersuchung stark verringert werden könnten. Wir müssen dahin kommen, daß alle Volksgenossen von der Geburt an von fortlaufenden Gesundheitsbögen durch das Kleinkindes-, Schulalter, Fortbildungsschulalter begleitet werden, damit die sozialen Fürsorgemaßnahmen und die vorbeugenden Hilfen unserer Versicherungsgesetzgebung überall rechtzeitig eingreifen können. Die

Forschungsarbeit der sozialen Hygiene würde auf eine sicherere Grundlage gestellt werden, das Überangebot von Ärzten würde für die Volksgesundheit zweckmäßig verwendet werden können, und die ungeheuren Kosten für Krankheitsbehandlung und Invalidität würden langsam, aber sicher erheblich absinken, so daß große Summen für vorbeugende Maßnahmen frei werden würden.

Besonders für die jugendlichen Arbeiter und Arbeiterinnen müssen die Schutzvorschriften weiter ausgebaut werden. Die Arbeitszeiten für die Vierzehn- bis Sechzehnjährigen sind noch zu lang, das Schutzalter muß bis zum vollendeten 18. Jahre ausgedehnt werden. Den Schädigungen des weiblichen Körpers durch zu langes Stehen und Sitzen ist noch keineswegs genügend entgegengetreten. Die Gewerbeinspektion und -aufsicht muß erweitert werden. Die im Kriege vorgesehene Hilfe von Fabrikpflegerinnen ist auszugestalten, doch muß unbedingt eine bessere Ausbildung verlangt werden, als sie bei den Kriegsausbildungskursen hat erzielt werden können. Vorläufig ist die Frage nach der Bewährung der Fabrikpflegerinnen keineswegs entschieden, es machen sich schon Stimmen geltend, die deren ganze Tätigkeit nur von Männern ausgeübt wissen wollen. Es muß erst abgewartet werden, wie sich die weibliche Erwerbstätigkeit im Frieden entwickelt. Doch muß festgehalten werden, daß man auf die Fabrikpflegerinnen nicht wird verzichten können, wenn es gilt, viele mit dem weiblichen Geschlechtsleben zusammenhängende Fragen zu lösen — z. B. Menstruation und Beruf —, da anzunehmen ist, daß zu deren Feststellung Frauen geeigneter sind als Männer. Auch müßten weibliche Aufsichtsbeamten zur Überwachung der Kleinbetriebe und der Heimarbeit, besonders bei letzterer zur Durchführung der Kinderschutzmaßnahmen, für soziale und gesundheitliche Maßnahmen zahlreicher angestellt werden.

Neue Einrichtungen müßten zum Schutze der Handwerkerlehrlinge getroffen werden, die oft in unzureichenden Arbeitsräumen bei zu langer Arbeitszeit, mit Nebenbeschäftigungen und durch ungünstige Wohnungsverhältnisse geschädigt werden.

Keineswegs sollte der Fortbildungsschulunterricht nach abends sechs Uhr stattfinden, sondern die Unterrichtsstunden auf die festgesetzte achtstündige tägliche Arbeitszeit angerechnet werden.

Hier erhebt sich die Frage, ob wir uns mit den bisher geschilderten Maßnahmen begnügen sollen, und ob wir nur durch Ausschaltung von Schädigungen ein gesundes, harmonisch körperlich und geistig entwickeltes Geschlecht heranziehen können. Da muß zunächst festgestellt werden, daß die gröbsichtbaren Schädigungen oft gar nicht diejenigen sind, die das meiste Unheil stiften; sondern daß kleine, aber allgemein verbreitete Fehler und Unsitten in der Lebensführung als Massenwirkung weit größeren Schaden anrichten, zumal wenn sie unbeachtet ihren unheilvollen Einfluß jahrein, jahraus wirksam werden lassen können.

Kleine tägliche Unterlassungssünden, schlechte Gewohnheiten können einen verderblichen Einfluß auf die Entwicklung jugendlicher Körper gewinnen. Sie zu bekämpfen ist unsagbar schwer, weil man diese Fehler meist nicht ernst nimmt und sich nicht von ihrem schädigenden Einfluß überzeugen läßt. Häufig führen sie auch nur auf Umwegen zu Schaden; sie geben die Grundlagen ab für schwerwiegende Erkrankungen und werden dann als eigentliche Ursachen, als mitwirkende Einflüsse nicht genügend eingeschätzt. Sie können also auch

nur indirekt bekämpft werden, und das geschieht am besten durch Turnen und Sport.

Die Statistiken¹⁾ beim Aushebungsgeschäft haben ergeben, daß von den körperlich unentwickelten, schmalbrüstigen Rekruten mit kleinen, schwachen Herzen und geringer Ausdehnungsfähigkeit der Lungen, die bei der ersten Musterung zurückgestellt werden mußten, so daß sie erst nach dem 22. Jahre dienstfähig wurden, elfmal soviel an Tuberkulose während der Dienstzeit erkrankten wie von den mit 20 Jahren als voll entwickelt eingestellten Soldaten. Es wurde weiterhin festgestellt, daß bei allen Soldaten, die während ihrer Dienstzeit an Tuberkulose erkrankten, der durchschnittliche Brustumfang um 1—1,5 cm unter dem Normalmaß, das der Körpergröße entspricht, lag.

Das gibt doch zu denken, zumal wir durch ausgedehnte Schweizer Untersuchungen wissen (Matthias [58]), daß ein flacher schmaler Brustkorb keineswegs ein unabänderliches Geschick ist, sondern daß er durch vernünftige Leibesübungen in den entscheidenden Entwicklungsjahren zu einem normalen gesunden entwickelt werden kann. Selbstverständlich kommen diese Übungen der ganzen Muskelentwicklung zugute und sorgen für eine harmonische Entfaltung aller Glieder und des ganzen Körpers, so daß solche Menschen gegen alle Krankheitsanfälle und Schädigungen ungesunder Lebensführung, wie sie die äußeren Umweltverhältnisse für viele immer noch mit sich bringen werden, besser geschützt sind.

Diese Erkenntnis müßte jeden, dem die Volksgesundheit am Herzen liegt, widerspruchlos von der obligatorischen Notwendigkeit der Leibesübungen für alle Jugendlichen männlichen und weiblichen Geschlechtes überzeugen. Geld und Zeit könnte kaum nützlicher angewandt werden als zu diesen wirklich Erfolg versprechenden vorbeugenden Maßnahmen in der Jugendpflege. Die Pflicht zu Leibesübungen ist gerade nach den schweren Schädigungen des Volkskörpers durch die Unterernährung für unsere Jugend das Wichtigste und die beste Fürsorgemaßnahme, die der Staat seiner Jugend zukommen lassen kann. Sie ist eines der wichtigsten Mittel einer weitausschauenden Bevölkerungspolitik, die weder durch imperialistische, noch durch kurzfristige wirtschaftspolitische Ziele mißleitet werden darf.

Hoffentlich gelingt es, den Leibesübungen den Beigeschmack des „Militarismus“ zu nehmen und sie als das zu allgemeiner Anerkennung zu bringen, was sie sind und auch nur sein dürfen: die Grundlagen zu einer harmonischen Lebensgestaltung, die Gewähr für aus körperlichem Wohlbefinden entspringende Daseinsfreude.

Die Fürsorge für Psychopathen bedarf im Zusammenhang mit der Fürsorge- und Zwangserziehung noch einer kurzen Besprechung. Solange es durch erbliche Belastung oder besonders ungünstige Umweltverhältnisse in ihrer normalen Entwicklung schwer beeinträchtigte Jugendliche gibt, kann die Gesellschaft zum eigenen Schutz und zur Besserung oder Unschädlichmachung solcher Gefährdeten nicht auf Fürsorge- und Abwehrmaßnahmen verzichten. Künftig wird das Reichsjugendwohlfahrtsgesetz diese Angelegenheit regeln.

¹⁾ v. Schjerning: „Über die Lungentuberkulose in der Armee“, zit. nach F. A. Schmidt (57).

Voraussetzung ist, daß die in Betracht kommenden Kinder möglichst frühzeitig sorgfältig für die verschiedenen Behandlungsmethoden ausgesucht werden. Leider hat aus Mangel an der richtigen Auslese bisher die Fürsorgeerziehung oft versagt. Nur psychiatrisch geschulte Ärzte können diese Arbeit leisten, denn ein erheblicher Teil der für die Zwangserziehung in Frage kommender Kinder ist körperlich und geistig nicht normal. Gruhle (59) fand unter den Zöglingen einer Zwangserziehungsanstalt nur ein Viertel bis ein Drittel körperlich und geistig Gesunder. Für die Beeinflussung psychopathischer Jugendlicher kommen aber nicht nur Psychopathenheime in Betracht, sondern auch Erziehung in sorgfältig ausgewählten Familien. Nach den Berliner Erfahrungen hat sich auch die Schutzaufsicht in der elterlichen Wohnung durch geeignete Helfer bei zur Verwahrlosung neigenden Kindern als wertvoll erwiesen. Seit Juli 1919 besteht in Berlin ein psychiatrischer Fachbeirat für die Schulärzte (Stier)¹⁾. Rechtzeitiger und weitgehender Gebrauch ist von der Entmündigung zu machen, um unbeeinflußbaren schweren Psychopathen nach Ablauf der Fürsorgeerziehung rechtzeitig einen Vormund zu stellen, oder sie zur Verhinderung der Fortpflanzung dauernd einer Anstalt überweisen zu können.

Auf die Notlage der Tauben, Blinden und Krüppel kann nur kurz eingegangen werden. Die Bestrebungen, ihre Lage günstiger zu gestalten, haben durch den Krieg einen nachhaltigen Anstoß bekommen. Wahrscheinlich müssen wir mit einer Zunahme der infolge von Blennorrhöe erblindeten Kinder rechnen, da ja die Geschlechtskrankheiten, besonders auf dem Lande, an Ausbreitung gewonnen haben. Es ist also der prophylaktischen Augenbehandlung nach der Geburt besondere Sorgfalt zu widmen.

Die Krüppelfürsorge sollte reichsgesetzlich geregelt werden. Es wäre nicht zweckmäßig, wenn sich die einzelnen Bundesstaaten im Anschluß an das am 6. Mai 1920 erlassene Preußische Krüppelfürsorgegesetz damit befaßten. Wenn früher schon die Zahl der vernachlässigten Krüppel groß war, und die Behandlungsmöglichkeiten bei den meisten Fällen zu spät einsetzten, dann ist jetzt durch die Zunahme der Rachitis und der Tuberkulose Gefahr vorhanden, daß ohne durchgreifende öffentliche Maßnahmen viele verkrüppelte Kinder zu spät in Behandlung und Pflege kommen. Auch hier wieder macht sich das Fehlen der obligatorischen Familienversicherung besonders unheilvoll bemerkbar. Ausgebaut werden muß das Krüppelmeldewesen, um alle Krüppel rechtzeitig aufzufinden, vermehrt werden muß die Möglichkeit, beeinflussbare Verkrüppelungen zu behandeln. Wichtiger denn je ist die Berufsausbildung und Berufsumschulung der Krüppel geworden. Endlich muß für anstaltsbedürftige Krüppel Unterbringungsmöglichkeit geschaffen werden.

Die Krüppelfürsorge wird aus der Kriegsbeschädigtenfürsorge reiche Anregung erhalten, gleichwie aus der Friedenskrüppelfürsorge die leitenden Gedanken für die Kriegsbeschädigtenfürsorge entnommen sind. Nachdrücklich weist Biesalski (60) darauf hin, daß der Schwerpunkt aller Krüppelfürsorge und -erziehung in der Willens- und Energieschulung liege, wenn das Ziel der wirtschaftlichen Selbständigmachung erreicht werden soll.

Bisher ist die Hilfsbedürftigkeit der Heranwachsenden unter verschiedenen Gesichtspunkten für die einzelnen Altersgruppen aufgezeigt. Augenblicklich

¹⁾ cf. Gottstein-Tugendreich (32).

sind Bestrebungen im Gange, alle in Betracht kommenden Fürsorgemaßnahmen zusammenzufassen. Man spricht von einem Reichsjugendwohlfahrtgesetz, ist aber im Gesetzentwurf nicht weit genug gegangen. Die Erziehungsfrage, an sich durchaus wichtig, droht die gesundheitlichen Fragen in den Hintergrund zu drängen. Die beabsichtigten Jugendämter werden dem Ausbau umfassender Wohlfahrtsämter nur im Wege stehen und 'nicht, wie viele hoffen, ein vorläufiger Übergang zu solchen sein. Man sollte sich jetzt nicht mit halben Maßnahmen aufhalten und eine engere Organisation für die Jugendlichen schaffen, da die weitere für alle Wohlfahrtsbestrebungen dringlicher erscheint. Man ist in vielen Kreisen noch nicht von der Gleichwertigkeit der wirtschaftlichen, gesundheitlichen und erzieherischen Fragen überzeugt. Die Erziehung ist von mir stets nachdrücklich berücksichtigt, nur darf man den Begriff Erziehung in seiner Bedeutung nicht überspannen. Wenn z. B. Klumker (47) sagt: „Die Kinderfürsorge wächst nach Inhalt, Umfang und Form, je nachdem wie sich das Verhältnis von Familie und Staat in der Erziehung gestaltet. Sie ist stets ein Stück gesellschaftlicher Erziehung“, dann könnte diese Fassung mißverständlich sein. Im Worte „erziehen“ liegt eine schöpferische, entwickelnde Tätigkeit. Die gesundheitliche Fürsorge der Kinder hat sich natürlich auch mit dieser Seite der Frage zu befassen, aber ihr anderer Schwerpunkt liegt doch auf einem Gebiete, das mit Erziehung an sich wenig oder nichts zu tun hat. Vorbeugen, bessern und heilen bei gesundheitlichen Schädigungen der Kinder kann nicht nur Aufgabe des Erziehers sein, solange unsere Jugend in Umweltverhältnisse hineingeboren wird, die sich allein durch erzieherische Maßnahmen nicht beeinflussen lassen. Wir müssen, wie es auch Christian (61) fordert, eine Fachgliederung in der Wohlfahrtspflege haben, eine Dreiteilung der Wohlfahrtsämter nach wirtschaftlichen, gesundheitlichen und erzieherischen Gesichtspunkten, jedoch mit den auf Seite 807 angegebenen Einschränkungen.

Geschlechtskrankheiten.

Die der Menschheit in den verschiedenen Altersklassen drohenden Gefahren und die notwendigen Fürsorgemaßnahmen sind getrennt betrachtet. Diese Unterscheidung wird im folgenden hinfällig bei den großen Volksseuchen, den Geschlechtskrankheiten und der Tuberkulose.

Wenn schon bei allen früheren Fürsorgegebieten die wirtschaftlichen, gesundheitlichen und pädagogischen Maßnahmen untereinander eng verbunden waren, so muß auf dem Gebiete der Volksseuchen, besonders der Geschlechtskrankheiten, festgestellt werden, daß die Wechselbeziehungen und Wechselwirkungen dieser drei Betätigungsgebiete unlösbar und unentwirrbar ineinander greifen. Dieser Grund hat bisher immer bewirkt, daß man sich nicht zu durchgreifenden Maßnahmen entschließen konnte, weil man von dem zu erwartenden Vorteil, z. B. auf gesundheitlichem Gebiete, auf der anderen Seite, z. B. der wirtschaftlichen, zu schwere Schäden befürchtete. Da ist die Frage aufzuwerfen, ob man diesen Zustand gewissermaßen in alle Ewigkeit bestehen lassen soll, oder ob man den Kampf nicht doch lieber mit kräftigen Maßnahmen versucht?

Es muß festgestellt werden, daß trotz der zunehmenden Bekämpfungsmaßnahmen auf sozialpolitischem, sozialhygienischem und sozialpädagogischem Gebiete ein wirklicher Fortschritt im Kampfe gegen die Geschlechtskrank-

heiten nicht zu verzeichnen war, daß sogar durch die Kriegsfolgen die Gefahr außerordentlich gewachsen ist.

Es würde in diesem Zusammenhange nicht möglich sein, die wirtschaftlichen, gesundheitlichen und ethischen Schäden am Volkskörper durch die Geschlechtskrankheiten und die Prostitution aufzuführen. Neißers (62) letzte große Arbeit bringt darüber eine Fülle von Material und Gesichtspunkten.

Der größte Schrittmacher der Geschlechtskrankheiten ist der Verkehr, die Fluktuation der Bevölkerung. Daher verlangt Werber (63) die Ausstellung von Wandergewerbescheinen nach § 57¹ GO. auch abhängig zu machen von einer ärztlichen Untersuchung auf Geschlechtskrankheiten. Wer daran noch hätte zweifeln können, dem hat es der Krieg bewiesen. Nun könnte man ja hoffen, daß das Kriegsende diese Ursache wesentlich verringert hätte, so daß man sich darauf beschränken könnte, die vielen kleinen Herde, die jetzt unter die früher noch nicht durchseuchte Bevölkerung verteilt sind, durch geeignete Eindämmungsmaßnahmen ausbrennen zu lassen. Leider ist dafür nicht viel Hoffnung. Abgesehen davon, daß die Teilnahmslosigkeit der breiten Volksschichten oft noch viel zu groß ist, um von solchen Eindämmungsmaßnahmen viel erwarten zu können, ist gar nicht damit zu rechnen, daß die Bevölkerungsbewegung bald zu einer gewissen Ruhe kommen wird. Wir müssen für die nächsten Jahre noch mit einer ganz gewaltigen weit stärkeren Binnenwanderung und Auswanderung rechnen als vor dem Kriege. Der allgemeine Niedergang der Volkswirtschaft wird zu einem starken Hin- und Herströmen, vor allem der jugendlichen Bevölkerungsschichten, führen, bis die Arbeitsverhältnisse wieder einigermaßen feste werden. Damit ist gerade die Gefahr des vorehelichen und außerehelichen Geschlechtsverkehrs und die Infektionsmöglichkeit mit Geschlechtskrankheiten wesentlich vermehrt; zumal wirtschaftlicher Niedergang stets zum Anwachsen des außerehelichen Geschlechtsverkehrs führt und sich in den letzten Jahren das Verhältnis der kontrollierten Prostitution zur geheimen außerordentlich stark zugunsten der letzteren verschoben hat.

Leider sind die Absichten der Militärbehörde, das Land vor den Geschlechtskrankheiten durch Untersuchung der Soldaten vor der Entlassung zu bewahren, durch die überstürzten und eigenmächtigen Entlassungen hinfällig geworden. Die unglücklichen Zustände der Revolution gestatteten nicht einmal ein schnelles Einsetzen der Bekämpfungsmaßnahmen, so daß die Umsturzzzeiten eine außerordentliche Begünstigung für die weitere Verbreitung der Geschlechtskrankheiten brachten. Wir müssen also gestehen, daß die Voraussetzungen für eine mögliche Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten niemals so ungünstige waren wie zur Jetztzeit.

Es kann hier nicht das ganze Für und Wider der einzelnen Vorschläge zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten aufgerollt werden. Hingewiesen sei nur auf die Beschlüsse der Sachverständigenkommission der D. G. B. G. (Z. f. d. Bek. d. Geschl. Bd. 19. H. 4—6). Es soll die Reglementierung der Prostitution aufgehoben werden, vorausgesetzt, daß eine Reihe Reformen in der Behandlung von Geschlechtskrankheiten durchgeführt werden. Als Anzeigepflicht wird nur eine beschränkte gefordert. Einen Gesetzesvorschlag zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten auf der Grundlage der allgemeinen gleichen diskreten Anzeigepflicht hat Dreuw (64) ausgearbeitet.

Die Forderungen der Abolitionisten sind in dem Buche von Pappritz (65): „Einführung in das Studium der Prostitutionsfrage“ zusammenfassend niedergelegt.

Die Schwierigkeiten in dieser Frage beruhen darauf, daß man den Kampf gegen die Geschlechtskrankheiten durchaus mit dem gegen die Prostitution verknüpft, und daß beim Kampf gegen die Prostitution die Streitfrage, ob Reglementierung oder Aufhebung derselben, eine viel zu große Rolle spielt. Man würde wahrscheinlich viel weiter kommen, wenn man gegen die Geschlechtskrankheiten losgelöst von der Prostitutionsfrage vorgehen würde und die Prostitutionsfrage für sich behandelte. Es ist als Kriegsfolge eine so auffallende Abnahme der öffentlichen Kontrolldirnen eingetreten, daß diese, wenn sie auch eine Quelle der Ansteckung sind, tatsächlich für die Verbreitung der Geschlechtskrankheiten wenigstens nicht die wichtigste Rolle spielen. Was ist praktisch gewonnen, wenn man die Reglementierung durch die Polizei abschafft und eine Überwachung durch ein Gesundheitsamt einrichtet mit der Möglichkeit, verdächtige Mädchen einer Präventivuntersuchung mit beliebigen Wiederholungen zu unterwerfen¹⁾?

Solche Forderungen sind nichts als ein Streit um Worte. Da man weiß, daß mit dem Namen Prostitution heute weniger denn je eine fest umschriebene Gruppe von gewohnheitsmäßig Unzucht treibenden Frauen zu bezeichnen ist, muß man sich anders einstellen, wenn man überhaupt Erfolge erzielen will. Wer ist im Sinne des Antrages des 10. Ausschusses der preußischen Landesversammlung eine Person, die gewerbsmäßig Unzucht treibt? Wer soll das feststellen? Ein gesundheitlichen und pfleglichen Zwecken dienendes Amt?! Glaubt man mit Fürsorgerinnen die Prostitution überwachen zu können, oder wird man nicht die bei der Sittenpolizei bewährten Beamten in das Pflegeamt hinübernehmen? Ob sich der Geist der Einrichtung durch Namenstausch ändert, erscheint fraglich. Der bisherige Name könnte ruhig bleiben, wenn in einigen Beziehungen der Geist sich änderte.

Güth, der Leiter der Berliner Sittenpolizei, dem sich Rost (67) anschließt, will die Bezeichnung Sittenpolizei wegfallen lassen und ein Gesundheits- und Pflegeamt einführen. Er fordert Trennung von der Kriminalpolizei und Angliederung an die Medizinalpolizei. Die Leitung soll einem in der Verwaltungstechnik vorgebildeten Arzte übertragen werden. Rost meint, daß die ärztliche Untersuchung heute die Hauptsache ist. Diesem Gesundheits- und Pflegeamt wäre eine Gefährdetenfürsorge anzugliedern und auszubauen.

Wie oben schon erwähnt, scheint mir dieser Gedankengang zwei Dinge zu verquicken, die streng auseinandergehalten werden müßten. Erstens müssen die Geschlechtskrankheiten bekämpft werden, und zweitens muß die Prostitution als ausschließliches Gewerbe, wenn sie nun einmal nicht aus der Welt zu schaffen ist, neu geregelt werden. Weil fast alle Kontrolldirnen bisher geschlechtskrank waren, soll jetzt der Hauptnachdruck auf ihre Sanierung gelegt werden. Das muß an sich geschehen, bringt uns aber in der Lösung der Frage der gewerblichen Prostitution nicht einen Schritt weiter. Außerdem darf man die Maßnahmen gegen die Geschlechtskrankheiten nicht in der Hauptsache von den Verhältnissen bei den gewerblichen Dirnen aus bestimmen lassen.

¹⁾ Beschlüsse der preußischen Landesversammlung; vgl. Struve (66).

Im Kampfe gegen die Prostitution ist also der größte Nachdruck auf den Ausbau der Gefährdetenfürsorge zu legen. Hier kann unter Mitarbeit der Frauenwelt in sorgsamster Einzelarbeit erreicht werden, daß immer seltener sich Mädchen entschließen, ausschließlich von der Prostitution zu leben. Erwähnt sei hier das nachgehende Bielefelder und das vorbeugende Altonaer System. Auf diese Weise kann Wiedereintritt oder Verbleib im bürgerlichen Berufsleben weitgehend erreicht werden.

Wer von den Frauen sich aber entschließt, seinen Lebensunterhalt ausschließlich durch gewerbliche Prostitution zu verdienen, der soll das tun dürfen. Es müßte die Prostitution als Gewerbe anerkannt werden, und durch gewerbliche Ordnungsvorschriften sowohl die Gewerbetreibenden vor Gefährdungen ihres Berufes geschützt, andererseits die Käufer vor Nachteilen bewahrt werden. Trennung der Wohnung der gewerblichen Prostituierten und Arbeitsplatz wäre die erste Forderung.

Dadurch würde die Umwelt, vor allen Dingen die in der näheren Umgebung der Dirnen wohnende Jugend geschützt. Dann gilt es, die Dirnen zu behüten vor der Ausbeutung durch Bordellhalter, Zuhälter usw. Abschaffung der Bordelle würde auch den Mädchenhandel einschränken.

Der eigentliche Gewerbebetrieb der Dirnen wäre durch strenge Vorschriften so zu regeln, daß die Straßen und überhaupt die weitere Öffentlichkeit nicht als Treffpunkt in Frage käme, dafür wären besondere Wirtschaften vorzubehalten. Die Ausübung des Berufes dürfte nur in Absteigequartieren stattfinden, die mit allen hygienischen Maßnahmen zum Schutze gegen die Geschlechtskrankheiten auszustatten wären. Hingewiesen sei hier auf den Vorschlag von Fantl und Willheim (68), der kein glücklicher ist, da er die Bordelle beibehalten will; aber die sanitären Forderungen könnten auf die Absteigequartiere übertragen werden. Ihre Forderung richtet sich nicht gegen die Prostitution selbst; die Verfasser stehen auf dem Standpunkt, daß der Kampf gegen die Prostitution nicht nur aussichtslos, sondern sogar schädlich sei. Sie wollen das Bordell zu einer ärztlich geleiteten hygienischen Anstalt ausbauen und durch Aufklärungs- und Erziehungsarbeit an den Prostituierten zu einer Verminderung der Geschlechtskrankheiten beitragen. Nach vier- bis sechsmonatlichem Bordellaufenthalt wären die dort für ein hygienisches Geschlechtsleben erzogenen Mädchen zu entlassen und würden so auf Kosten der Geheimprostitution einen sich immer vergrößernden Stamm hygienisch geschulter Prostituierten auf der Straße bilden, die auch in ethischer Hinsicht den bisherigen Dirnen weit überlegen wären.

Die Prostituierten sollen danach selbst am Kampf gegen die Geschlechtskrankheiten teilnehmen. Das mag durch die ärztliche Ausbildung wohl in gewissen Maßen erreicht werden, aber ein ethischer Vorteil dürfte damit nicht verbunden sein. In vier bis sechs Monaten wird man die wenigsten Prostituierten irgendwie tiefgehend ethisch beeinflussen können.

Von den sanitären Forderungen sind noch die Vorschläge Lessers (69) zu erwähnen, der neben der Disziplinierung der Prostitution eine vierwöchentliche Neosalvarsaninjektion anregt.

Auf die regelmäßigen Kontrolluntersuchungen dieser Dirnen kann natürlich nicht verzichtet werden. Da sie ihren Beruf auch aus freiem Entschluß aufnehmen, würden alle Bedenken der Abolitionisten entfallen. Der Besuch der

Absteigequartiere durch jugendliche Männer ist durch geeignete Bestimmungen unmöglich zu machen. Frauen ohne den in Frage stehenden Gewerbeschein haben auch keinen Zutritt.

Durch solche Maßnahmen könnte die bisher gefährlichste Gruppe der vom Geschlechtsverkehr lebenden Frauen in gesundheitlicher Beziehung ungefährlicher für die Gesellschaft werden. Außerdem wäre ihre Stellung menschenwürdiger als bisher in den Bordellen.

Man muß sich endlich entschließen, zu einem notwendigen Übel, an dessen völlige Abschaffung niemand glaubt, bewußt ja zu sagen und ihm solche Lebensbedingungen gewähren, daß man ihm seine größten Nachteile nimmt und es bestmöglich beherrschen kann.

Dann kann im übrigen der Kampf gegen die Prostitution, das heißt gegen das Hinabsinken der Frauen zum ausschließlichen gewerblichen Geschlechtsverkehr völlig unabhängig von den Geschlechtskrankheiten unter ethischen und sozialen, wirtschaftlichen und erzieherischen Gesichtspunkten betrieben werden.

Der Kampf gegen die Geschlechtskrankheiten darf aber künftig nicht mehr von der Prostitution her aufgenommen werden, sondern hat sich ganz gleichmäßig gegen Männer und Frauen zu wenden, das heißt gegen alle Quellen der Infektion.

Man sollte annehmen, daß die bei anderen Infektionskrankheiten gesammelten Erfahrungen bei der Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten nutzbar gemacht würden. Daß dem aber noch immer nicht so ist, lehrt der jüngste Entwurf zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten, der wieder auf die Anzeigepflicht verzichtet. Flesch (70) nimmt zu dieser Frage ausführlich Stellung. Er weist vor allem darauf hin, daß für die durch die Krankenversicherung versorgte Bevölkerung die Anzeigepflicht schon vorhanden ist, ebenso war sie es beim Militär. Es sind also nur die besitzenden Klassen und die in armenärztlicher Behandlung stehenden Kranken ausgenommen. Diese Klassenunterschiede dürften durch die Umwälzung mehr und mehr fortfallen.

Wenn Struve meint, daß er jede Anzeigepflicht bei den Geschlechtskrankheiten für eine schwere Gefährdung der öffentlichen Gesundheit hält, so kann dem nicht zugestimmt werden. Kein Mensch wird glauben, daß eine Anzeigepflicht restlos alle Erkrankungen erfassen wird, aber sie kann ermöglichen, daß viel nachhaltiger als bisher die Infektionsquellen aufgespürt werden. Allerdings hat der Antrag des 10. Ausschusses der preußischen Landesversammlung diesen wichtigen Punkt nicht erwähnt, während er in den Beschlüssen der Sachverständigenkommission der D. G. B. G. enthalten ist.

Die Anzeigepflicht wird in der Verbindung mit der Überwachung durch die Beratungsstellen auch im Gegensatz zu Struves Meinung zu einer gründlicheren Behandlung führen und die Ansteckungsverbreitung verhindern, wenn die Strafbarkeit des Beischlafes Geschlechtskranker drohend dahintersteht, auf die der Arzt infolge der geforderten Belehrungspflicht hinzuweisen hat.

Hingewiesen sei auf den zusammenfassenden Bericht von Clarke (71) über die neue Gesetzgebung zur Kontrolle der Geschlechtskrankheiten in Amerika, Kanada, Australien und Neuseeland. Für die Gegner von Zwangsmaßnahmen wie Anzeigepflicht, Absperrung Geschlechtskranker usw. sei der Standpunkt des obersten Gerichtshofes im Staate Kansas hier angeführt: „Wenn auch das

Gesetz tief in private Rechte eingreift, so ist doch der Gegenstand zu wichtig, um eine schwächliche Politik zu erlauben. Die öffentliche Gesundheit wird so nachdrücklich berührt, daß weichen und privaten Erwägungen nicht gestattet werden kann, Maßnahmen, die ein öffentliches Übel abwenden sollen, zu durchkreuzen. Nur die Eingriffe ins Privatrecht sind ungesetzlich, die unbillig sind und Billigkeit ist immer abhängig von der Schwere der Veranlassung.“

Ein unbedingtes Kurpfuscherverbot muß eingeführt werden. Es ist vorläufig nicht mit Sicherheit zu sagen, daß die Umwälzung nicht etwa zu einer Veränderung in der Stellungnahme gegen die Kurpfuscher führt, was natürlich eine weitgehende Gefährdung aller Bekämpfungsmaßnahmen zur Folge haben würde. Sehen wir vorläufig von der letzteren Möglichkeit ab, dann ist die Forderung der Stellung der Geschlechtskrankheiten unter das Seuchengesetz ein Mittel, das mit ziemlicher Sicherheit Erfolg verspricht. Damit sind eng verbunden die weitere Forderung nach besserer Vorbildung der Ärzte in Diagnose und Therapie, nach Behandlungspflicht, nach kostenloser Behandlung, Absperrung im Bedarfsfalle, Belehrungspflicht für jeden Arzt, Ausbau der Beratungsstellen für Geschlechtskranke.

Daß alle diese Maßnahmen, deren Durchführung im einzelnen recht schwierig ist, keinen vollen Erfolg erzielen können, ist klar; es kommt aber überhaupt nur darauf an, endlich einen bisher nicht erprobten Weg zu beschreiten, der mit Wahrscheinlichkeit eine langsame stetige Zurückdämmung der Geschlechtskrankheiten erwarten läßt. Tritt die erhoffte Abnahme ein, dann können in späterer Zeit immer schärfere Maßnahmen durchgeführt werden, um den Erfolg zu beschleunigen. Sollte sich der ganze Weg als verfehlt herausstellen, dann könnten auch alle jetzt wenigstens einen Erfolg versprechenden Maßnahmen wieder abgeschafft werden. Wir müssen endlich nur einmal über das Erwägen von Maßnahmen heraus zu Taten kommen. Wird ein umfassendes Gesetz erlassen und wird für eine außergewöhnliche wiederholte Bekanntmachung desselben, die durch die Presse und Vorträge in weitesten Kreisen zu geschehen hätte, gesorgt, dann werden sehr viele Menschen, die bisher über diese Dinge wenig oder gar nicht nachdachten, wachgerüttelt. Der Kampf wird eine viel breitere Grundlage finden als bisher. Es wäre unsinnig, vor einer großzügigen reklamehaften Propaganda für den Kampf gegen die Geschlechtskrankheiten zurückzuschrecken mit Rücksicht auf zarte Gemüter oder etwa zur Hypochondrie neigende Menschen.

Alle oben erwähnten Vorschläge stehen und fallen mit der anzustrebenden reiferen Auffassung des gesamten Volkes. Darum sind die Vorschläge von Rothschild (72) beachtenswert, der anregt, daß die Wirkung des zu erlassenden Gesetzes erst 5 Jahre nach der Veröffentlichung beginnt. Man könnte sich mit 3 Jahren begnügen und in dieser Zeit ausgedehnteste Aufklärungsarbeit stattfinden lassen.

Es hat gar keinen Zweck, Gesetze zu erlassen, deren Durchführung an der Uneinsichtigkeit und dem entgegenstehenden Willen weiter Volkskreise scheitern muß. Es kommt also als weitere wichtige Aufgabe die Aufklärung hinzu. Aber auch die Aufklärung, mag sie noch so gut gemeint und noch so verbreitet angewandt werden, muß versagen, wenn das Volk nicht lernt, sich verstandesmäßig gegenüber der Seuche anders einzustellen als bisher. Voraussetzung dafür ist zunehmendes soziales Verantwortungsgefühl.

Mit dieser Feststellung sind wir am Ausgangspunkt der Bekämpfungsmaßnahmen angelangt. Hier muß mit einem Nachdruck eingesetzt werden, der noch nicht festzustellen war, wenn es natürlich auch bis jetzt schon, besonders durch die Tätigkeit der Gesellschaft zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten, nicht an Vorarbeit gefehlt hat. Nicht Repressivmaßnahmen beim Erwachsenen können zum Ziele führen, sondern schon im von den Geschlechtskrankheiten durch eigene Verschuldung meist nicht bedrohten Alter, in der Jugend, haben die Präventivmaßnahmen einzusetzen. Hier hat die sozialpädagogische Seite der ganzen Frage die Führung zu übernehmen. Und da stecken wir noch in den ersten tappenden Anfängen. So wichtig gesetzliche Maßnahmen zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten und der Prostitution sind, noch wichtiger ist für den Augenblick die Regelung der sozialetischen Aufgabe durch die Erziehung in Schule und Kirche.

Es hilft nichts, wir müssen unten bei der Jugend anfangen, weil nicht damit gerechnet werden kann, daß ein Umschwung in der Gesinnung der Erwachsenen durch Gesetzesparagrafen wird herbeigeführt werden können. Natürlich müssen die schon vorhandenen Vorbeuge- und Bekämpfungsmaßnahmen beibehalten und erweitert werden, wie ja durch die Forderung der Anzeigepflicht schon betont ist, aber ein durchschlagender Erfolg kann damit nicht erzielt werden. Ohne Revolution in den sittlichen Anschauungen können wir nicht zum Ziele kommen. Diese Revolutionierung der Geister ist noch am ehesten von der weiteren Differenzierung der Frau im öffentlichen Leben zu erwarten. Bloch (73) meint, daß „die fortschreitende Entwicklung der Frauen der Kulturwelt zu freien, selbständigen, aus eigener Kraft in das Leben eingreifenden und es beherrschenden Persönlichkeiten der einzige Weg sein wird, um sowohl der Geldehe als auch der mit ihr so innig zusammenhängenden Prostitution den Boden zu untergraben.“ Müller - Lyer (74) kommt zu der gleichen Auffassung. Gesundheitsämter und Fürsorgestellen, Anzeigepflicht und Behandlungszwang führen nicht zu diesem Stimmungsumschwung, sie könnten ohne ihn höchstens in ihrer Durchführbarkeit wesentlich eingeschränkt bleiben. Die Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten ist kein ausschließlich medizinisches, kein wirtschaftliches Problem, sondern in erster Linie ein erzieherisches.

Aber wer soll erziehen? Das Elternhaus? Die Familienzerrüttung ist schon so weit vorgeschritten, daß vom Elternhaus aus kein Erfolg mehr zu erwarten ist. Die Kirche? Ihr Einfluß ist nicht mehr verbreitet genug, und wo sie noch Einfluß hat, nimmt sie selbst zu den Fragen der Zeugung und Fortpflanzung häufig nicht die richtige Stellung ein. Die Schule? Bisher hat sie versagt, wohl nicht in ihrer Absicht, aber im Erfolg. Nicht in einzelnen Unterrichtsstunden und Vorträgen läßt sich sexuelle Aufklärung und geschlechtliches Verantwortungsgefühl lehren, sondern das ganze Unterrichtswesen muß auf dem Gedanken vom Rassedienst aufgebaut werden, der für unsere Kulturentwicklung wichtiger ist als die Ausrichtung des gesamten Unterrichtes auf das künftige Erwerbsleben hin. Wir lernten Lesen, Schreiben, Rechnen, um als kleine Rädchen brauchbar ins allgemeine Wirtschaftsleben einfügbar zu sein. Das Geschlechtsleben des Volkes, die Grundlage alles Gesellschaftslebens, blieb vernachlässigt, blieb allen schädlichen äußeren Einflüssen ungeschützt ausgesetzt. Es wurde nicht als gleichwertig betrachtet und ist doch sogar über- und vorgeordnet.

Da erhebt sich die Frage: wer soll die sachlich sittliche Unterweisung der

heranwachsenden Jugend übernehmen? Es handelt sich um eine Massenaufgabe, für die erst die Lehrkräfte herangebildet werden müssen. Das kann nicht von heute auf morgen geschehen, doch muß endlich energisch damit angefangen werden. Die künftigen Ärzte, Lehrer, Geistlichen müssen in diesen Fragen viel nachhaltiger ausgebildet werden, als es geschah, damit sich mit der Zeit immer mehr geeignete Menschen finden, denen ein derartig wichtiger Teil der Volks-erziehung anvertraut werden kann.

Die augenblickliche demokratische Welle leidet an einer geradezu verblüffenden Kurzsichtigkeit. Sie ist einseitig eingestellt auf die Rechte der Erwachsenen und vergißt vollständig, daß der Volkskörper auch aus einem nicht zu unterschätzenden Anteil Jugendlicher und Kinder besteht, für die noch lange nicht alles zu gelten hat, was reifen Erwachsenen zuträglich ist. Was ein Erwachsener anderen Erwachsenen gegenüber tun darf, darf er noch lange nicht der Jugend antun. So ist die Zensurfreiheit der Kinos ein schweres Verbrechen an unserer Jugend. Hoffentlich bringt das kommende Reichslichtspielgesetz gründliche Abhilfe. Trotz demokratischer Freiheit müssen wir auch zu einer strengen Überwachung des Schmutzes in Wort und Bild kommen. Jedes sittliche Gefühl wird in Kino und Schundliteratur, ebenso häufig in dem angeblich der Kultur dienenden Theater untergraben und das Unmoralische durch den Reiz verführerischer Darstellung verherrlicht. Wenn man die Jugend für fähig hält, sich selbst ihr Leben zu gestalten, dann müßte man folgerichtig sie ganz für sich lassen, sie den schädlichen Einflüssen der Erwachsenen entziehen. Leider läßt sich das nicht durchführen und die Freiheit der Erwachsenen wird in vielen Fällen zur Jugendverführung mißbraucht.

Die Rechte der Erwachsenen müssen an den Rechten der Heranwachsenden ihre Grenze in einem sozialen Staat finden. Darauf ist bei der sogenannten Neugestaltung noch weniger Bedacht genommen als je zuvor.

Ehe sich diese Erkenntnis nicht Bahn bricht, ist auch von der Jugend her keine Gesundung der sittlichen Kräfte zu erwarten, im Gegenteil, die Zersetzung und Verwahrlosung wird nur beschleunigt. Der Kampf gegen die Geschlechtskrankheiten, als Teilausdruck ethischen Tiefstandes, wird unter solchen Umständen künftig noch schwerer durchzuführen sein denn je.

Scharf müßten die Rechte und Pflichten der Jugend abgegrenzt werden. Sie soll in Selbstverwaltung ihre Selbsterziehung in die Hand nehmen, sie wird sich eine strengere Ordnung verschaffen, als ihr bis jetzt von oben her aufgezwungen war und wird sich dem Einfluß guter Führer aufrichtig hingeben. Nur muß man sie bewahren vor den schädlichen Einflüssen der sittlich verdorbenen Welt der Erwachsenen. Kann die Wohnungsfrage mit ihrem familienzersetzenden Einfluß, mit ihrer jede saubere Geschlechtlichkeit verheerenden Auswirkung nicht grundlegend und schnell geändert werden — und daran ist leider nicht zu denken —, dann bliebe nur die möglichst frühzeitige Herauslösung der Jugend aus den zerrütteten Familien übrig, um sie in der Form von Gemeinschaften heranwachsen zu lassen und zu befähigen, künftig wieder ein starkes, gesundes Geschlecht zu sein, das, im sozialen Geist aufgewachsen, lernt, sich selbst und den anderen die schuldigen Rücksichten zu erweisen.

Auch dieser Gedanke wird an der Wirklichkeit scheitern. Aber wenn es nicht für alle durchzusetzen ist, muß trotzdem ein Anfang gemacht werden, um wenigstens eine kleine Zahl von Menschen heranzuziehen, die in kommenden

Generationen als Lehrer wirken können. Unbedingt muß in der Erziehung der Einfluß der Frau mehr zur Geltung kommen, weil wir uns nicht mehr so einseitig auf den Einfluß der Männer beschränken dürfen wie bisher. Unsagbar traurig für unser Volk ist es, daß in einer Zeit des schwersten wirtschaftlichen Niederganges so wenig Mittel vorhanden sind, um zu einer Gesundung der Erziehung zu gelangen.

Auf jede Weise muß angestrebt werden, daß die heranwachsende Jugend, vor allen Dingen die männliche, wieder ehfreudig wird. Alle Gesundheitspolitiker betonten in der letzten Zeit die Bedeutung der Frühehe. Doch der wirtschaftliche Zusammenbruch wird ihre Durchführbarkeit noch schwieriger gestalten als in der Vorkriegszeit. Nun wird ja die zunehmende Sozialisierung und die Besteuerung einen Ausgleich in der Besitzverteilung mit sich bringen, so daß zu hoffen ist, daß nicht mehr der ererbte Besitz die Ehefähigkeit bestimmt, sondern daß die für das Volksleben weit wichtigeren Eigenschaften: körperliche Gesundheit, Arbeitskraft und Arbeitswille, wieder mehr ausschlaggebend werden. Die allen aufgezwungene Einfachheit wird zu einer völlig anderen Bewertung der Frau führen und so eine künftige, hoffentlich nicht zu langsame Besserung unserer Eheverhältnisse herbeiführen. Die allgemeine dürftige Lebenslage wird die Junggesellenkultur einschränken, weil sie unter den veränderten äußeren Lebensverhältnissen nicht mehr vorteilhaft ist. Doch ehe dieser Umschwung in den höheren Volksschichten sich durchsetzt, wird eine vorübergehende starke Zunahme des außerehelichen Geschlechtsverkehrs zu erwarten sein, mit dem keineswegs eine Zunahme der unehelichen Geburten verbunden zu sein braucht, weil die Kenntnis der Prohibitivmittel und der Abtreibung im Volke zu sehr verbreitet ist (Marcuse [75]). Für die Geschlechtskrankheiten werden diese Zustände eine weitere Ausbreitung mit sich bringen.

Besonders schwierig werden sich die Verhältnisse noch gestalten, wenn die aus wirtschaftlicher Not zunehmende Auswanderung außer den Kriegsverlusten an heiratsfähigen jungen Männern dem Volkskörper noch eine weitere große Zahl von jungen arbeitsfähigen Männern raubt. Dann wird außer der wirtschaftlichen Zwangslage auch der Geschlechtstrieb, der sonst keine allzu große Rolle im Nachwuchs der Prostitution spielte, zahlreiche Mädchen auf diese Bahn führen. Wie soll man diesem neuen Ansturm auf die monogame Ehereinstellung der Männer entgegenwirken?

Es läßt sich noch nicht absehen, welche Lösung die natürlichen Triebe sich unter diesen veränderten Verhältnissen suchen werden. Die alte Moral kann sicherlich nicht den neuen Zuständen allein gerecht werden.

Wertvolle Anschauungen und Erkenntnisse zur erotischen Wiedergeburt bringt Kemnitz (76) bei. Sie meint: „daß die Frau dem männlichen Geschlecht helfen muß, sich vor dem sexuellen Tiefstand zu retten, da sie durch ihren Entwicklungstypus in weit höherem Maße vor der frühzeitigen sexuellen Entartung in der geistigen Genügsamkeit und Überreizung geschützt ist, da eine Vergeistigung des Sexualtriebes bei ihr viel häufiger gesichert werden kann.“

Die Erziehung zum sittlichen Bewußtsein, zum Verantwortungsgefühl ist das Wichtigste. Denn nur aus geistiger Gesundheit kann eine neue Einstellung auf die geschlechtlichen Fragen gewonnen werden; bleibt diese aus, dann ist mit noch so strengen Gesetzen und polizeilichen Maßnahmen kein erfolgreicher Kampf gegen den außerehelichen Geschlechtsverkehr und die Verseuchung

des Volkes mit Geschlechtskrankheiten zu erhoffen. Es ist traurig, daß die Ansicht so weit verbreitet ist, eine reine sittliche Auffassung sei letzten Endes von der wirtschaftlichen Lage abhängig. Im Gegenteil ist von der verminderten wirtschaftlichen Leistungsfähigkeit noch in erster Linie ein sittlicher Aufschwung unseres Volkes zu erwarten, weil in einfachen Lebensverhältnissen eine ethische Kultur besser gedeihen kann als im überwundenen Zeitalter des Materialismus.

Einige Worte müssen noch über die Einführung von Gesundheitszeugnissen bei der Eheschließung gesagt werden, die von vielen als ein ausgezeichnetes Erziehungsmittel zur sexuellen Verantwortung angesehen werden. Wenn mir von Christian (77) in einer Besprechung meines Buches „Soziale Fürsorge“ vorgeworfen wird, daß ich sie aus kurzzeitigen Gründen ablehne, so ist das in dieser allgemeinen Fassung eine falsche Folgerung. Nur gegen die sofortige zwangsweise Einführung von Gesundheitszeugnissen habe ich mich ausgesprochen und kann auch heute meine Anschauungen noch nicht ändern, solange nicht das Volk von der Wiege bis zum Eintritt in das heiratsfähige Alter von Gesundheitsbogen begleitet ist und über sich selbst aufgeklärt ist. Erst muß durch eine lange Erziehung der Sinn und das Verständnis für gesundheitliche Fragen im Volke geweckt werden, ehe man von einem Zwang zum Austausch der Zeugnisse mehr erwarten kann als von dem in jeder Weise zu befördernden freiwilligen Austausch, den ich befürworte. Ehe man sich zu so tief eingreifenden Maßnahmen wie die Einführung von Zwangsehezeugnissen entschließt, und ehe man die Forderungen, die Trumpp (78) für den Ehekonsens und die Eheverbote aufgestellt hat, billigt, muß die Frage unterschieden sein, ob denn wirklich von diesen Maßnahmen bei dem Stande unserer heutigen Kenntnisse Erfolge zu erwarten sind, die derart einschneidende Maßnahmen rechtfertigen. Auch Schallmayer (79) meint, „daß ärztliche Gesundheitszeugnisse nur geringen Wert in bezug auf die Vererbungsaussichten hätten, solange wir so wenig wie jetzt die genotypische Verfassung der einzelnen Person kennen“. Allein aber mit Rücksicht auf die Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten den Zwang zu Ehezeugnissen einzuführen, wird sich erübrigen, wenn die oben angeführten Maßnahmen zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten durchgeführt sind.

Tuberkulose.

Wie stolz waren wir vor dem Kriege auf die erfolgreichen Bekämpfungsmaßnahmen gegen die Tuberkulose, um dann im Verlauf des Krieges zu unserer Bestürzung feststellen zu müssen, daß sich in den vier Kriegsjahren die Zahl der Tuberkuloseopfer fast wieder verdoppelt hatte.

Keineswegs waren im Kriege die Bekämpfungsmaßnahmen ganz vernachlässigt, teilweise sogar, als sich die Zunahme der Tuberkulose feststellen ließ, besser ausgebaut als vorher. Zwar haben sich im Kriege die Umweltverhältnisse günstiger für die Ausbreitung der Tuberkulose gestaltet, aber das konnte eine so schnelle Steigerung der Todesziffern nicht auslösen.

Zu wenig wurde beim allgemeinen Rückgang der Tuberkulose vor dem Kriege beachtet, daß nicht alle Altersklassen gleichmäßig daran beteiligt waren. So starben 1900 in Preußen von 10 000 Lebenden 21,13; 1906 nur noch 17,26. Dabei ist nach Kaup (80) im gleichen Zeitraum die absolute Zahl der Todesfälle an Tuberkulose bei den 15—20jährigen weiblichen Personen von Jahr zu

Jahr von 1128 auf 1415 gestiegen. Nach Schellmann wuchs deren Anteil an den Todesfällen dieser Altersklasse von 43,90% im Jahre 1900 auf 48,34% im Jahre 1906. Dresel (81) hat für Baden nachgewiesen, daß, während sich von 1881—1895 die größte Sterblichkeit im siebenten Jahrzehnt findet, und im dritten ein zweiter Gipfel ist, sich dieses Verhältnis in den Jahren 1896—1900 langsam verschiebt, bis in den Jahrfünften 1901—1905 und 1906—1910 der höchste Gipfel im dritten Jahrzehnt liegt, während die Sterblichkeit an Tuberkulose in den späteren Altersklassen langsam abnimmt. Für diese Verschiebung ist vor allen Dingen das weibliche Geschlecht verantwortlich zu machen, da die höchste Männersterblichkeit von 1881—1895 im siebenten Jahrzehnt und von 1896—1910 im sechsten liegt; dagegen fällt bei den Frauen von 1886 an die höchste Sterblichkeit in das dritte Jahrzehnt. Besonders auffallend ist die fast doppelt so hohe Tuberkulosesterblichkeit der Mädchen von 10—20 Jahren gegenüber den gleich alten Knaben.

Daraus ergibt sich eine epidemiologisch beachtenswerte Altersklassenverschiebung der die Bevölkerung bedrohenden Infektionsquellen. Die Zunahme tödlicher Tuberkulosen gerade bei den heranwachsenden Mädchen und den im ausgiebigsten Fortpflanzungsalter stehenden Frauen mußte schon vor dem Kriege zu einer mit Wahrscheinlichkeit zunehmenden Gefährdung des Nachwuchses führen, der ja mit den Müttern nach Cornet in viel engerer körperlicher Beziehung steht als mit den meist außerhäuslich tätigen Vätern. Besonders gefährdet mußten auch die kleinen Mädchen sein, die ihrerseits wieder mit den Müttern in engeren Beziehungen leben als die Knaben. Erinnerung sei nur daran, daß die Mütter vorwiegend mit den Kindern, besonders den Mädchen, wie Dresel (82) wieder feststellte, in einem Bett zusammenschlafen.

Bestätigt wird diese Annahme durch Feststellungen von Kirchner¹⁾: es erlagen von je 100 Gestorbenen der Tuberkulose im Jahre 1916 aus der Altersklasse von 5—10 Jahren 10,11 Kinder männlichen und 12,4 weiblichen Geschlechts, aus der Altersklasse von 10—15 Jahren 18,4 männlichen und 30,3 weiblichen Geschlechts.

Es scheint also vor dem Kriege, trotz abnehmender Intensität der Tuberkulose im allgemeinen, eine zunehmende Extensität, besonders im weiblichen Geschlecht, vorhanden gewesen zu sein. Ziehen wir nun alle durch den Krieg, die zunehmende Erwerbsarbeit der Frauen und die Hungerblockade das Manifestwerden der Tuberkulose auslösenden Schädlichkeiten in Betracht, so fällt in gewisser Hinsicht auf die uns überraschende Zunahme der Tuberkulose ein neues Licht. Der Krieg, die Frauenarbeit, die Hungerblockade allein hätten diese Zunahme nicht auslösen können, wenn nicht trotz aller vorausgegangener Bekämpfungsmaßnahmen eine vor dem Kriege liegende weitgehende latente Durchseuchung des Volkes vor allem der jugendlichen weiblichen Altersklassen stattgefunden hätte.

Dadurch ist uns für die Tuberkulosefürsorge ein wichtiger Fingerzeig gegeben.

Mit einer Verbesserung der Lebenshaltung ist unter den heutigen Verhältnissen in Deutschland nicht zu rechnen, eher mit einer Verschlechterung. Ganz allgemein ist wohl infolge der Ernährungsschwierigkeiten die Widerstandskraft

¹⁾ Sozialärztliches Praktikum (32).

der Bevölkerung gegen Infektionen vermindert und die Leistung der Abwehrkräfte der Körper nach stattgefundener Ansteckung gesunken. Der akutere und schnellere Verlauf der Erkrankungen an Tuberkulose erhöht in gewissem Sinne die Infektionsmöglichkeiten, wenn auch nicht zu verkennen ist, daß viele Infektionsquellen durch frühzeitigeren Tod oder schneller aufgezwungenes festes Krankenlager rechtzeitig verstopft werden. Von den zahlreichen neueren Vorschlägen zur Bekämpfung der Tuberkulose sei nur der umfassende Plan von Jessen (83) erwähnt.

Der Kampf gegen die Tuberkulose durch die Fürsorgemaßnahmen hat sich in erster Linie gegen die Exposition zu wenden und dabei die heranwachsenden Mädchen weit nachdrücklicher als bisher zu erfassen. Von den bisherigen Maßnahmen wirkte das Heilstättenverfahren in erster Linie repressiv, während das Fürsorgewesen mehr vorbeugend in Erscheinung trat.

Auf die Heilstättenfrage soll nur soweit eingegangen werden, wie künftig die Heilstätten in die wirkliche Fürsorgetätigkeit einzubeziehen sind.

Nach dem Geschäftsbericht vom deutschen Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose vom Jahre 1919 gab es in Deutschland 166 Heilstätten mit rund 16 765 Betten; Kinderheilstätten für tuberkulöse und tuberkulosebedrohte Kinder 166 mit 14 000 Betten.

Fürsorgestellen sind heute in Deutschland rund 3000 vorhanden. Mit ihnen haben wir uns besonders zu beschäftigen. In der Organisation des Tuberkulosefürsorgewesens offenbart sich die ganze Buntscheckigkeit der noch in Deutschland üblichen Wohlfahrtspflege. Städte, Kreise, Gemeinden, Landesversicherungsanstalten, private Vereine sind Träger der Fürsorgestellen, teils in gemeinwirtschaftlichem Betrieb, teils öffentlich, teils privat. Reichen die Geldmittel nicht, so können die Landesversicherungsanstalten nach § 1274 der RVO. Beihilfen gewähren, solche können auch vom Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose an bedürftige Gemeinden gewährt werden, ebenso vom Reichsministerium des Innern und dem preußischen Wohlfahrtsministerium.

Die Krankenkassen können nach § 363 RVO. Mittel für allgemeine Zwecke der Krankheitsverhütung bereit stellen, haben aber von dieser Möglichkeit noch lange nicht weitgehend genug Gebrauch gemacht. Der Minister für Handel und Gewerbe hat 1918 empfohlen, daß die Kassen nach der Zahl der Versicherten den Fürsorgestellen Kopfpauschalquoten zuführten.

Große Verbände, wie die der Eisenbahner und Postbeamten, haben auch eigene Fürsorgestellen.

Auf die Einrichtung einer Fürsorgestelle brauche ich nicht einzugehen. Die Hauptaufgabe der Fürsorgestellen ist frühzeitige Feststellung der Erkrankten und Erkennung der Infektionsquellen. Dieser Aufgabe konnten die meisten Fürsorgestellen bisher nur teilweise gerecht werden, weil sie bisher meistens der Initiative zum Aufspüren der Kranken entbehren.

Es liegt tief in der Entwicklung des ärztlichen Berufes begründet, daß der Arzt nur wenn er gerufen oder aufgesucht wurde, sich mit dem Kranken befassen konnte. Das ist bei einem privatwirtschaftlichen Stande auch nicht anders möglich. Nun ist aber die Tuberkulosefrage zum brennendsten öffentlichen Interesse geworden und wir müssen neue Wege finden, um die Erkrankten und Bedrohten zu erfassen, ehe sie von sich aus sich nach Hilfe umsehen. Selbst-

verständlich hat das unter Wahrung der ärztlichen Standesinteressen zu geschehen.

Anfangs hat man viel von der Meldepflicht erhofft, doch hat sie praktisch versagt (Kossel [84]). Erstens erstreckt sich ihre Anordnung nicht weitgehend genug, sondern beschränkt sich in einigen Bundesstaaten nur auf die Todesfälle, in anderen auch auf schwere Erkrankungsfälle. Sie mußte, selbst bei weitgehender Pflichterfüllung der Ärzte, versagen, weil im Volke bei fehlendem Verantwortungsgefühl diese polizeilichen Maßnahmen keinen Widerhall fanden. Daran wird auch das kommende Reichstuberkulosegesetz mit seiner erweiterten Anzeigepflicht wenig ändern. Ehe wir also in dieser Richtung neue gesetzliche Maßnahmen verlangen, wäre der Boden durch eine gründliche Volksaufklärung und Erziehung vorzubereiten. Bis das geschehen ist, können wir nicht abwarten, sondern müssen versuchen, auf anderen Wegen zum Ziele zu kommen.

Das kann nur durch eine lückenlose Überwachung der Heranwachsenden erreicht werden. Zu dem Zwecke müssen alle Fürsorgebestrebungen systematisch ineinandergreifen. Säuglings- und Kleinkinderfürsorge und schulärztliche Tätigkeit müssen die Tuberkulosefürsorge fördern, nicht etwa durch Leistung von Spezialuntersuchungen, sondern ihre Aufgabe ist es, alle Verdächtigen und Erkrankten der Fürsorgestelle zu melden. Die Verseuchung der Familien durch ältere Geschwister darf nicht unterschätzt werden, darum muß auch der Schularzt an den Fortbildungs- und Gewerbeschulen einbezogen werden. Von größter Wichtigkeit wäre ein Ausbau der Krankenkassen in der Richtung, daß sie für alle ihre Versicherten einen fortlaufenden Untersuchungszwang einrichteten, der in der Gestalt von Beratungsstellen auszubauen wäre. In erster Linie wären dort die erst kurz im Erwerbsleben stehenden Jugendlichen zu überwachen, um im Behandlungsbedarfsfalle den Ärzten zugeführt zu werden. Es ist eingangs gezeigt, daß die Heranwachsenden, besonders die halbwüchsigen Mädchen, ganz besonders gefährdet sind. Diese müssen künftig erfaßt werden und das kann am weitreichendsten durch die Kassen geschehen.

Laufen dann in der örtlichen Tuberkulosefürsorge alle Meldungen zusammen von Behörden, Versicherungsanstalten, Kassen, Schulen, Wohlfahrtseinrichtungen, amtlichen und praktischen Ärzten, die nicht nur den Einzelfall, sondern jedesmal auch sämtliche in der Familie wohnende Angehörige und Fremde zu umfassen hätten, dann kann die Fürsorge zur nachgehenden ausgebaut werden.

Hier hat die Tätigkeit der Fürsorgeschwester einzusetzen. Ist eine Meldung eingelaufen, dann wird sie vom Fürsorgearzt beauftragt, die Familie aufzusuchen und durch Zuspruch alle Familienmitglieder zu veranlassen, sich an den Arzt ihres Vertrauens zu wenden. Bei einer gut mit den Ärzten des Bezirkes zusammenarbeitenden Fürsorge wird jeder Arzt von jedem Falle der Tuberkulose oder des Tuberkuloseverdacht der Fürsorgestelle Meldung machen. Die Fürsorgestelle kann also in einem gewissen Zeitraum damit rechnen, daß sie von der betreffenden Familie etwas hört. Trifft, sagen wir nach Ablauf von 6 Wochen, keine Meldung ein, so ist die Familie wieder aufzusuchen, um festzustellen, ob der Arzt zugezogen wurde. Wird das von der Familie bejaht, so kann die Wahrheit durch Rückfrage bei dem behandelnden Arzt festgestellt werden. Wird es verneint, so kann die Fürsorgerin ihren ganzen Einfluß aufbieten, um wenigstens die Familienangehörigen zu veranlassen, in die Fürsorge-

stelle zu kommen. Wird dort, wenn die Familie erscheint, Tuberkulose oder -verdacht festgestellt, so hat der Fürsorgearzt den Erkrankten oder Verdächtigen zu veranlassen, zum Arzte seines Vertrauens zu gehen. Wenn das auch nicht in allen Fällen gelingt, so wird es doch in sehr vielen zum Erfolg führen. Wer sich dann noch nicht helfen lassen will, dem ist nicht zu helfen. Sind Kinder in solchen Familien vorhanden, so ist dem entsprechenden Schularzt Mitteilung zu machen. Sind krankenkassenversicherte Angehörige da, so ist den Kassen Meldung zu machen. Besonders die Kassen und Versicherungsanstalten verfügen über gewisse Druckmittel, um Uneinsichtige der Behandlung zuzuführen. Von Strafen ist im Weigerungsfalle abzusehen. Hier kann nur Volksaufklärung und Erziehung helfen.

Ein so ausgebautes wechselseitiges und gegenseitiges Meldewesen kann uns in der Erfassung der Erkrankten und Verdächtigen schnell weiterführen. Für die freie Ärzteschaft erwächst kein wirtschaftlicher Schaden daraus, im Gegenteil werden ihr nach aller Wahrscheinlichkeit nur Patienten zugeführt, die vielleicht von sich aus noch gar nicht daran gedacht hätten, zum Arzte zu gehen.

Selbstverständlich hat eine gutgeleitete Fürsorgestelle auch die Aufgabe, den Ärzten bei der Sicherung der Diagnose behilflich zu sein, da sie ja über den ganzen wissenschaftlichen Hilfsapparat verfügt, der nicht jedem Arzt zu Gebote steht.

Die zweite wichtige Aufgabe der Fürsorgestellen ist die, als Ausgleichsstelle bei der Verwendung der verfügbaren Heilmittel zu dienen. Je knapper die öffentlichen Mittel werden, desto notwendiger wird diese Ausgleichstätigkeit. Voraussetzung ist, daß die praktischen Ärzte Vertrauen zu den Fürsorgestellen haben; denn es ist unmöglich, daß jeder einzelne behandelnde Arzt, besonders auf dem Lande, jederzeit bei der Anordnung seiner Maßnahmen einen Überblick über die wirklich frei verfügbaren Heilmittel hat. Hier erwächst die Zusammenarbeit von Fürsorgestelle und Beobachtungsstationen, die als Filter für die Heilstättenbehandlung zu dienen haben. Alle aus Beobachtungsstationen, Erholungsheimen und Heilstätten Entlassenen sind sofort wieder in Fürsorge zu nehmen und durch regelmäßige Besuche der Fürsorgerinnen zu überwachen.

Die Hauptschwierigkeit wird künftig aus der wirtschaftlichen Notlage in Deutschland erwachsen. Diese Erkenntnis muß zu einer Umwertung in der Handhabung der Heilfaktoren führen. Die jetzigen Repressivmaßnahmen der teuren Heilstättenbetriebe sind weitgehend abzubauen, wenigstens nicht weiter auszubauen, sondern das Schwergewicht der Bekämpfung ist auf die Prohibitivmaßnahmen im Kindesalter zu verlegen (Dresel [85]). Wir können uns den Luxus jetzt nicht mehr leisten, erst die Heranwachsenden ernstlich krank werden zu lassen, um sie dann zu behandeln, sondern müssen alle nur irgend verfügbaren Mittel im Kindesalter zur Vorbeugung verwenden. Das ist nur möglich, wenn die obligatorische Familienversicherung den Kinderschutz und ihre Behandlung gewährleistet. Hier liegen die Aufgaben der Fürsorgestellen auf dem Gebiete der Ernährung im Zusammenhang mit den Schulspeisungen und Kindervolksküchen. Hinzu kommt die Wohnungspflege und -aufsicht, die von den Fürsorgerinnen zu vermittelnde Zurückdämmung der Wohnunsitten.

Ledigenheime für erwerbsfähige jugendliche Tuberkulöse sind anzustreben, dort kann auch erzieherische Arbeit geleistet werden, um die schwereren Fälle

zum Verzicht auf Nachkommenschaft zu veranlassen. In Köln und Görlitz, auch bei der Firma Basse & Selve in Altena gibt es schon besondere Wohnungen für Tuberkulöse. Man könnte sogar soweit gehen, für solche Tuberkulosenheime geeignete Berufe und Betätigungsgebiete zu erschließen, die den Kranken ermöglichen, einen Teil ihrer Unterhaltungskosten selbst zu verdienen und ihnen alle berufliche Schädigung fernhielten, die jetzt bei freier Berufswahl nur zu oft das Leiden verschlimmern. Arbeit kommt nicht nur in den Heilstätten als Therapie in Frage, sondern muß unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten die Kräfte der Leichtkranken nutzbar machen bei gleichzeitiger Einschränkung der Übertragungsgefahr. Ärztliche Kunst kann in solchen Heimen noch manchen heilen und kann vor allem darauf hinwirken, daß die Kranken erzogen werden, sich als Ansteckungsquelle für die übrigen Menschen einzuschätzen und danach zu leben.

Für Schwerkranke, nicht mehr Behandlungsfähige, die in den Familien die größte Gefährdung der Kinder darstellen, muß durch einen gewissen Zwang Herauslösung aus der Familie und Unterbringung in Tuberkulosekrankenhäusern angestrebt werden.

Der Schutz vor Ansteckung im Erwerbsleben ist besser auszubauen. Jetzt bei dem Zusammenbruch der Volkswirtschaft ist eine nie wiederkehrende Gelegenheit gegeben, um die Arbeitsuchenden nach ihrer gesundheitlichen Tauglichkeit auf die neuen Arbeitsstellen und auf neue Berufe zu verteilen.

Die halbgeschlossene Fürsorge, wie Waldschulen, Walderholungsstätten, Landaufenthalt sind besonders für die Kinder nutzbar zu machen.

Auch die geschlossene Fürsorge hat sich gesteigert der Kinder anzunehmen. Kinderkuren in Sol- und Seebädern sind nach Möglichkeit länger als die üblichen 6 Wochen zu gestalten und häufiger zu wiederholen.

Das beste Vorbeugungsmittel gegen die Tuberkulose ist Förderung der Leibesübungen in allen jugendlichen Altersklassen. Hier brauchen wir für die schulentlassene Jugend einen staatlichen Zwang.

Die Tuberkulose als Volkskrankheit ist so recht das Musterbeispiel dafür, daß mit einer einseitig medizinischen Betrachtung bei der Bekämpfung nicht weiter zu kommen ist. Damit sind wir bei der sozialpädagogischen Seite der Frage.

In diesem Zusammenhang ist nicht uninteressant, daß in den Münchener Vorschlägen „Zur Erhaltung und Mehrung der Volkskraft“¹⁾ eine persönliche Reinlichkeitsnote in den Volksschulen neben der schon vorhandenen Note für Ordnung und Betragen erwähnt wird. Was nützt aber die Reinlichkeitsnote, wenn der Unterricht in der Reinlichkeit fehlt oder das Beispiel daheim ausbleibt? Unsere Schule rechnet immer noch damit, daß das Elternhaus in der äußeren Lebensführung erzieht. Sie müßte endlich zu der Erkenntnis kommen, daß, da in den meisten Fällen überhaupt im Elternhause keine wertvolle Vorarbeit geleistet wird, es die wichtigste Aufgabe der Schule sein muß, einen höchst energischen Kampf gegen die im Elternhause geleistete Vernachlässigung zu führen. Was nützt uns die Bürgerkunde bei fehlender Lebenskunde? Ehe der Staat durch seine Schule diese Erziehungsarbeit nicht übernimmt, kann er auch nicht bei der herangewachsenen Bevölkerung auf das rechte Verständnis

¹⁾ J. F. Lehmann, München 1918, S. 48.

seiner Maßnahmen zur Bekämpfung und Verhütung der Krankheiten rechnen. Natürlich werden die Lehrer, die zum Übermitteln von Wissen in erster Linie da zu sein überzeugt sind, von dieser grundsätzlich umstürzlerischen Einstellung des ganzen Schulbetriebes nicht viel wissen wollen. Es ist ihnen auch nicht zu verdenken, da sie ja selbst nicht gelernt haben, den Unterricht unter solchen Gesichtspunkten aufzufassen. Die Änderung der Lehrervorbildung in Biologie, Hygiene und Lebensführung muß vorausgehen, ehe der Schulunterricht geändert werden kann.

Es droht durch den wirtschaftlichen Niedergang eine Verminderung der Sauberkeit und Reinlichkeit in allen Volksschichten. Also gerade das Gegenteil vom Nötigen ist zu erwarten und wird alle Bekämpfungsmaßnahmen wesentlich erschweren. Wie vielgestaltig ist der ganze Bekämpfungsapparat geworden, weil man alle Fehler in der falschen Lebensführung sich erst auswirken läßt!

Es ist an der Zeit, anstatt dieses Gebäude der Bekämpfungsmaßnahmen immer unübersichtlicher zu gestalten, endlich mit Tatkraft zum Entstehungsort der vielen Leiden am Volkskörper vorzudringen, um dort die Verhältnisse grundlegend zu bessern. Das Allheilmittel heißt Erziehung, heißt Erweckung des Hungers nach Sauberkeit, nach Reinlichkeit, nach gesunden Wohnungsverhältnissen, nach gesunden Aufwuchsverhältnissen für die Jugend.

Wenn wir uns nicht endlich entschließen, öffentliche Gesundheitspflege unter anderen Gesichtspunkten als bisher zu treiben, dann wird die Zeit des jetzt sich auswirkenden wirtschaftlichen Zusammenbruches nur einen gar nicht abzuschätzenden Niedergang der allgemeinen Volksgesundheit zur Folge haben. Der individualistische Standpunkt muß vollständig verlassen werden, das Recht jedes einzelnen auf Gesundheit kann nur gewährleistet werden, wenn es aufgebaut ist auf der Pflicht aller, sich gegenseitig die Gesundheit nach Möglichkeit zu sichern. Dazu muß im Volke erst das jetzt fast völlig fehlende Verständnis geweckt werden. So hoch auch die ärztliche Wissenschaft sich entwickelt hat, sie hat über der Behandlung der einzelnen Krankheiten ihre wohl noch wichtigere Aufgabe, zur Gesundheit zu erziehen, vernachlässigt. Infolgedessen fehlte den Verwaltungsmaßnahmen gegenüber fast immer das nötige Verständnis in breiten Volksschichten, und das meiste blieb auf dem Papier stehen, was, wenn es wirksam geworden wäre, schon ganz andere Zustände hygienischer Volkskultur gezeitigt haben würde, als sie jetzt festzustellen sind. Das traurigste Zeichen für das im Volke so sehr fehlende Verständnis für gesundheitliche Maßnahmen ist jetzt nach dem Aufhören der durch äußeren Zwang einst gestützten Polizeigewalt der Widerstand im Volke bei Maßnahmen der Seuchenbekämpfung. Erst wenn die Verwaltungshygiene durch Erziehung der Jugend dem Volke zum Bedürfnis seiner Lebensäußerungen wird, kann erwartet werden, daß uns ein wirklich erfolgreicher Kampf gegen die schweren Volkskrankheiten möglich ist.

Alkoholismus.

Genau das gleiche gilt auch von der Bekämpfung des Alkoholismus. Wir dürfen uns keineswegs durch die augenblicklichen, günstigen Verhältnisse täuschen lassen. Nach Mitteilungen aus Schlesien (Soz. Praxis. 28. Jahrgang. Nr. 6. S. 92) sind dort in zwölf Irrenanstalten die männlichen Alkoholiker um

85,6⁰/₁₀₀ im Kriege zurückgegangen. Die Ausgaben der Landesversicherungsanstalt Schlesien an Invaliden- und Krankenrenten bei Alkoholvergiftung sind von 1913—1916 von 125 817 M. auf 8920 M. gesunken. Der gegenwärtige Mangel an alkoholhaltigen Getränken hat trotzdem die Trinkgewohnheiten unseres Volkes sicher nicht tiefgreifend beeinflußt. Wir würden eine nie wieder gut zu machende Schuld auf uns laden, wenn wir nicht mit allen zu Gebote stehenden gesetzlichen Mitteln jetzt in der Zeit der Alkoholknappheit durchsetzten, daß die früheren Zeiten nicht wiederkommen können. Leider sind noch keinerlei dahinzielende Bestrebungen in den gesetzgebenden Körperschaften festzustellen. Wohl niemals wieder wird eine so günstige Gelegenheit kommen, um ein großes Volk von einer seiner schwersten Plagen zu befreien. Eine nochmalige Umstellung des Alkoholkapitals ist volkswirtschaftlich und ganz besonders vom volksgesundheitlichen Standpunkt aus völlig unerwünscht. Ihre Kriegseinstellung ist vielleicht das einzige, das als großer Segen unbedingt beizubehalten wäre. Leider ist aber kaum zu hoffen, daß sich die Volksregierung zu eingreifenden Maßnahmen entschließt, weil die Gefahr des Alkoholismus immer noch nicht genügend eingeschätzt wird.

Beim Alkoholismus handelt es sich nicht um einen unvermeidbaren Krankheitserreger, sondern um ein Produkt der Volkswirtschaft, dessen schädigende Wirkung die Allgemeinheit meist sorglos zuläßt oder sich sogar aus überschätzten anderen angenehmeren Wirkungen gefallen läßt. Hier haben wir es in der Hand, die Ursache ungezählter Leiden und Schädigungen der einzelnen, der Familien, der ganzen Gesellschaft unschädlich zu machen und das ganze Gebäude der Repressivmaßnahmen durch wenige energische Vorbeugemaßnahmen überflüssig zu machen, und doch geschieht das Erforderliche nicht!

Solange die Steuerpolitik gegen alkoholhaltige Getränke unter dem Gesichtspunkte betrieben wird, möglichst hohe Einnahmen für den Staat herauszuwirtschaften, ist an einen erfolgreichen Kampf gegen den Alkoholismus nicht zu denken. Erst wenn die Steuerpolitik so gehandhabt wird, daß sie mit absoluter Sicherheit zur Erdrosselung des Alkoholgewerbes führt, wäre sie richtig ausgebaut. Es muß jetzt mit allen nur zu Gebote stehenden Mitteln angestrebt werden, daß der Rückgang im Alkoholgewerbe, wie er durch die Kriegsverhältnisse eingesetzt hat, weitergeht. Die Steuern müssen so hoch sein, daß sie zu einer stetigen weiteren Einschränkung der alkoholhaltigen Getränke führen. Für den Branntwein, der überhaupt nicht mehr aus für Mensch oder Tier direkt zur Ernährung brauchbaren Stoffen hergestellt werden dürfte, muß ein Staatsmonopol vorhanden sein. Bier und Wein können weit höhere Steuern tragen als jetzt, dagegen müßten die alkoholfreien Getränke dem Verbräuche unbelastet zugeführt werden. Auf die zahlreichen Einzelheiten, die zur Bekämpfung des Alkoholismus notwendig sind, kann in diesem Zusammenhange nicht eingegangen werden. Eine ausführliche Zusammenstellung aller notwendigen Gesetzgebungs- und Verwaltungsmaßnahmen findet sich in Heft 1 des XIV. Jahrganges der Alkoholfrage (86). Außerdem in den von Gruber (87) aufgestellten Leitsätzen über Alkoholismus und Nachwuchs in „Zur Erhaltung und Mehrung der Volkskraft“. Die Konzessionsreform, die Polizeistunde, die Einschränkung der Herstellung geistiger Getränke, die Steuerreform, die Maßnahmen für die Umgestaltung des Strafgesetzbuches und vieles andere sind dort abgehandelt.

Die alte Streitfrage, ob der Alkoholismus auf Anlage beruhe oder durch

ungünstige Umweltverhältnisse ausgelöst wird, hat durch Untersuchungen von Dresel (88) neue Beleuchtung gefunden. Es hat sich ergeben, daß die Ursachenforschung in der Trinkerfürsorge ganz besondere Aufmerksamkeit der psychischen Veranlagung des Trinkers zuwenden muß, weil seine Behandlungsfähigkeit und Heilbarkeit in erster Linie durch seine Anlagen bedingt ist. Es muß erkannt werden, daß es eine große Zahl von Trinkern gibt, die entweder infolge besonderer psychischer Belastung oder infolge zu langer und schwerer Einwirkung der Alkoholschäden bei ursprünglich einwandfreier psychischer Anlage als unheilbar anzusehen sind und nur durch dauernden Abschluß von der menschlichen Gesellschaft für sich und die Allgemeinheit unschädlich gemacht werden können. Wenn Schellmann (89) nur gesetzliche Möglichkeit schneller und dauernder Entfernung des gewalttätigen Trunksüchtigen aus der Familie fordert, so ist die Begrenzung auf die gewalttätigen als zu eng anzusehen. Es gibt feige, friedliche Trinker, die durch ihr dem Alkoholverbrauch gegenüber hemmungsloses Verhalten ihre Familien so schädigen, und die völlig unverbesserlich sind, daß auch sie schnell und dauernd aus den Familien entfernt werden müssen.

Doch auch hier wieder werden alle Maßnahmen, wie weitere Durchführung der polizeilichen Trinkerliste, Gewährung der Renten, Pensionen usw. in Sachleistungen bei Trunksüchtigen, zwangsweise Arbeitsversorgung für arbeitscheue Trunksüchtige, Pfändung des Arbeitslohnes bei mangelhafter Familienunterstützung, frühzeitige Entmündigung, Einweisung in eine Trinkerfürsorgeanstalt, die Änderung des Strafgesetzbuches, wie sie der Entwurf zu einem neuen deutschen Strafgesetzbuche schon vorsieht, erfolglos bleiben oder doch wenigstens den denkbar möglichen Erfolg lange nicht erreichen, wenn nicht über das Wesen des Alkoholismus und seine Wirkungen auf die Gesundheit, auf das Familienleben und das öffentliche Leben ganz andere Kenntnisse im Volke Verbreitung finden. Auch hier wieder werden künftig, vielleicht noch mehr als früher bei der zunehmenden Verwahrlosung der Jugend und den veränderten Geldbegriffen die meisten Maßnahmen nicht durchführbar sein, weil sie nicht vom Einverständnis der Allgemeinheit getragen werden. Immer wieder muß darauf hingewiesen werden, daß alle soziale Fürsorge mit gründlichster Aufklärung anfangen muß, und zwar nicht bei denen, die der Fürsorge schon teilhaftig sind und sie notwendig haben, sondern bei der heranwachsenden Jugend. Wir kommen mit der immer umfangreicheren Häufung von Gesetzen und Verwaltungsmaßnahmen nicht weiter, wenn nicht die Schulung der Geister vorausgegangen ist. Solange die Gebildeten, die Richter und die im öffentlichen Leben stehenden Persönlichkeiten nicht mit gutem Beispiel vorangehen und selbst nicht von den Schädigungen des Alkoholismus überzeugt sind, solange nicht eine vollständige Umwandlung unserer Trinksitten in der Geselligkeit stattfindet, können wir auf einen wirklichen Erfolg aller Maßnahmen nicht rechnen.

Wenn von manchen Seiten besondere Maßnahmen zum Schutze der Jugendlichen gefordert werden, wenn es z. B. den Gastwirten bei schwerer Strafe verboten sein soll, an Jugendliche geistige Getränke abzugeben, dann darf man nicht vergessen, wie außerordentlich schwer solche Vorschriften in Großstädten durchzuführen sind, und wie schwer solche Forderungen mit den Lebensgewohnheiten breiter Volksschichten, z. B. in Bayern, in Einklang zu bringen

sind. Die einzige Lösung kann nur darin liegen, die einschränkenden Gesetze für die Jugendlichen durch eine nachhaltige Erziehung überflüssig zu machen. Liegt doch bisher in der Forderung solcher Maßnahmen eine völlige Bankerott-erklärung aller Erziehungsversuche. Das heißt: bei genauerem Zusehen muß festgestellt werden, daß es bisher mit der Erziehung überhaupt noch nicht ernstlich versucht ist. So fordert denn jetzt auch der Bericht der Kommission des deutschen Vereins gegen den Mißbrauch geistiger Getränke als positive Erziehungsmaßnahmen von Jugendverein und Fortbildungsschule: Belehrung über die Schäden des Alkoholmißbrauches und körperliche Übungen. „Stärkung des Willens und gute Sitten in allen Formen der Vereins- und Schulgeselligkeit würden für die Heranwachsenden weit bessere Gewähr für die Bewahrung vor Alkoholmißbrauch bieten als Zwangsmaßnahmen.“

Auch hier wieder müssen wir auf die Stärkung des Willens zurückgreifen, wenn wir im Kampfe gegen den Alkoholismus Erfolge erzielen wollen. Wir haben uns zu sehr daran gewöhnt, eine Volkskrankheit von der anderen als abhängig zu betrachten und sind geneigt, z. B. Geschlechtskrankheiten und Alkoholismus weitgehend zueinander in Beziehung zu setzen. Umfangreiche Arbeiten, ich erwähne hier nur Kieckh (90) aus der letzten Zeit, suchen den Nachweis zu erbringen vom Zusammenhang der Sexuellen- und Alkohol-Frage. Wie kommt es aber, daß in einer Zeit, in der noch nie so wenig hat getrunken werden können wie während des Krieges in Deutschland, nicht etwa eine Abnahme der Geschlechtskrankheiten stattgefunden hat, sondern eine den Sozialhygieniker erschütternde Zunahme? Man könnte sagen, es haben unter den Kriegswirkungen seelische Erlebnisse zum Wegfall der Willenshemmungen geführt, die sonst die narkotisierende Wirkung des Alkohols forträumte. Damit wäre also nur bewiesen, daß es nicht auf die von außen einwirkenden Einflüsse letzten Endes ankommt, sondern daß das Entscheidende einzig in der Willenskraft liegt.

Sollte das deutsche Volk die Schulung seiner Willenskraft verglichen mit den anderen Völkern nachlässiger betrieben haben, als für es notwendig war? Die Haltung unseres Volkes beim Kriegsende und nach dem Kriege und der Erfolg der Feindvölker spricht dafür. Der Arzt, der Volkswirt, der Pädagoge hat daraus die Lehre zu ziehen, daß von äußeren Heilmitteln wenig zu erwarten ist, wenn es nicht allen Volkserziehern gelingt, bei der Willensschulung einzusetzen.

Wohnungsfrage.

Den gleichen Mangel an Tatsächlichkeitssinn, den wir bisher bei der Bekämpfung aller den Volkskörper schädigenden Einflüsse feststellen konnten, finden wir ganz ausgesprochen in der Wohnungsfrage. Es kann in diesem Zusammenhange nicht auf das umfangreiche Gebiet der wirtschaftlichen Maßnahmen eingegangen werden, die notwendig sind, um die schon vor dem Kriege vorhandene Wohnungs- und Wohnnot, die durch den Krieg und seine Folgen ins Ungeheuerliche gesteigert sind, zu beeinflussen. Wie das Geld, die Plätze die Baumaterialien aufgebracht werden, welche neuen Formen wie Erbpacht, Genossenschaftswesen usw. auszugestalten sind, das alles kann hier nicht erörtert werden; es ist in der letzten Zeit mit großem Fleiß in Fach- und Tagesblättern abgehandelt. Was aber immer zu kurz kommt, und worauf sich gerade

das Betätigungsgebiet der Fürsorgemaßnahmen zu erstrecken hat, das ist alles, was mit der Wohnkultur zusammenhängt.

Unsere Bauunternehmer hätten ja gar nicht wie früher bauen können, wenn aus dem Volke heraus das Bedürfnis nach anderen Wohnungsmöglichkeiten sich elementar geltend gemacht hätte. Weil wir keine Wohnkultur mehr hatten, deshalb sind wir zu dem Elend der Mietskasernen gekommen, und nicht die Mietskasernen haben die Wohnkultur zugrunde gerichtet. Unsere Stadtbevölkerung ist ein ruheloseres Nomadenvolk als unsere Vorfahren zur Zeit der Völkerwanderung. Doch der Allgemeinheit ist die Erkenntnis dessen völlig verloren gegangen. Die durch den dauernden Wohnungswechsel entstehende innere Fremdheit der Wohnung gegenüber hat der Behausung jede persönliche Note vorenthalten, die früher wenigstens das mitwandernde Zelt doch noch aufzuweisen hatte.

Wer im Volke hat noch daran gedacht, die Wohnung beim Wechsel so zu hinterlassen, wie er selbst gewünscht hätte, sie vorzufinden? Diese vollständige Vernachlässigung der Wohnsitten hat dazu geführt, daß die Wohnung anstatt ein Zufluchtsort für die durch das Leben Bedrängten gewissermaßen der Brennpunkt aller sozialen Krankheiten geworden ist. Die Zersetzung des Familienlebens, die Not der Mütter, besonders während der Schwangerschaft, bei Geburt und im Wochenbett, der Druck, der sie in das Erwerbsleben treibt und zur Vernachlässigung der Kinder zwingt, der überhandnehmende Geburtenrückgang, die hohe Säuglingssterblichkeit, die gefährdeten gesundheitlichen und sittlichen Aufwuchsverhältnisse der Kinder, die Verwahrlosung und Verelendung der Jugendlichen, die furchtbaren Verluste unseres Volkskörpers durch Geschlechtskrankheiten, Tuberkulose und Trunksucht, alle diese Erscheinungen sind aufs engste mit dem Wohnungs- und Wohnelend verknüpft.

Gewiß sind auch in vielen ländlichen Verhältnissen, selbst bei wohlhabenderen Bauern die Wohnungsverhältnisse keineswegs immer hygienisch einwandfrei, aber dort werden die Schädigungen oft durch andere Vorteile aufgehoben oder doch wenigstens abgeschwächt. Die Industrialisierung jedoch hat es fertig gebracht, ein Wohnelend im Volke zu schaffen, das man nur als Rückschlag in frühere Zeiten ansehen kann. Wir sollten doch dem Stande unserer Kultur entsprechend annehmen, daß Einraumwohnungen für Familien überhaupt nicht mehr in Frage kämen, und doch zeigen uns die Statistiken, z. B. bei Schmittmann (38) und Wilbrandt (20), daß ein nicht kleiner Teil unserer Volksgenossen immer noch gezwungen ist, mit dieser Urstufe des menschlichen Wohnens vorliebzunehmen, während mit Glücksgütern Gesegnete auf der anderen Seite einen mehr als überflüssigen Luxus mit Wohnräumen getrieben haben.

Die Antwort auf diese Verhältnisse sind die Sozialisierungsversuche der Kommunisten, dort, wo sie vorübergehend zur Herrschaft gekommen sind. Daß man an dieser Notlage so lange, zwar nicht achtlos, aber doch mit einer nicht genügenden Energie, Abhilfe zu schaffen, vorübergegangen ist, zeugt von der grenzenlosen Kurzsichtigkeit unseres öffentlichen Lebens, von der Willens- und Erkenntnisschwäche der Regierung. Um dem Volke solche Wohnungsverhältnisse noch länger zumuten zu können, dazu war denn doch der Hunger nach einer Besserung der Lage schon in zu weiten Kreisen wach. Wie kann man für die Wohnungsbelegung und die Geschlechtertrennung Polizeivorschriften

erlassen, wenn man nicht gesonnen ist, dafür zu sorgen, daß nun auch die den Mindestforderungen entsprechenden dreiräumigen Wohnungen vorhanden sind? Solche Gedankenlosigkeiten unserer Verwaltung beweisen nur, daß bei den Vorschriften das soziale Verständnis völlig gefehlt hat.

Die ganze Wohnfrage ist bisher immer zu sehr unter äußeren Gesichtspunkten behandelt. Man hat die hygienischen Mindestforderungen an Licht, Luft, Trockenheit und Raum untersucht und zu wenig die Aufmerksamkeit darauf gerichtet, wie nun die Bevölkerung in den Wohnungen haust, selbst wenn den Mindestanforderungen Genüge geschehen ist. Das, was vorhanden ist, macht eine Wohnung noch nicht zu einer gesunden, sondern erst der Gebrauch, den die Einwohner davon machen. Die Krankenkassenkontrolleure, die z. B. in der Berliner Ortskrankenkasse jährlich Erhebungen über die Wohnungszustände machen, erhalten Einblicke, die es gilt, zum Nutzen der Versicherungspflichtigen zu verwerten. Wie Elster (91) schreibt, sind die Krankenkassenkontrolleure die geborenen Wohnungspfleger. Es ist auch nicht zu verkennen, daß die Krankenkassen als Träger der Sozialversicherung die Beeinflussung des Wohnungswesens in ihre vorbeugende Tätigkeit einzubeziehen berechtigt, ja eigentlich verpflichtet sind.

Düttmann (37) verlangt einen Ausbau der Sozialversicherung und der Wohnungsfürsorge nach bevölkerungspolitischen Gesichtspunkten. Seine wichtigste Forderung in der Wohnungsfürsorge lautet: die Gemeinde des Beschäftigungsortes läßt zugunsten der gegen Krankheit versicherten Familien mit drei oder mehr Kindern eine Wohnungsfürsorge eintreten, die sich darauf erstreckt, daß a) geeignete Wohnungen in ausreichender Zahl zur Verfügung stehen, b) den Familien der Unterschied erstattet wird, um den eine den Bedürfnissen der Familie entsprechende Wohnung im Durchschnitte teurer ist als eine Wohnung für ein kinderloses Ehepaar. Außer Düttmanns recht umfassendem Plan sind noch zu erwähnen der Vorschlag von Schmittmann (38), der Kinderrenten durch Ausbau der Sozialversicherung in Form einer Reichswohnversicherung fordert, und von Zeiler (33), der einen abgestuften Beihilfeplan zur Behebung der wirtschaftlichen Not der Familie ausgearbeitet hat. Schmittmanns und Zeilers Vorschläge sind jedoch zu einseitig wirtschaftlich orientiert, während Düttmann auch rassehygienische und biologische Gesichtspunkte nachdrücklich zur Geltung bringt. Die, wie oben ausgeführt, ebenso wichtigen erzieherischen Gesichtspunkte sind in die Sozialversicherung wohl nicht hineinzuarbeiten. Hier gilt es eben, die Schule richtig in die Bevölkerungspolitik eingreifen zu lassen, was bisher noch völlig vernachlässigt ist. Wenigstens sind die bisherigen Bemühungen in der Schule, Haushaltsunterricht zu erteilen, noch viel zu begrenzt und leiden vor allen Dingen daran, daß sie in einem Alter stattfinden, welches noch nicht über den Spieltrieb genügend hinaus ist, um das Dargebotene mit wirklichem Verständnis verarbeiten zu können. Der Haushaltsunterricht, von dem erst wieder eine Belebung und Hebung unserer Wohnkultur zu erwarten ist, wenn er sich nicht nur auf den Unterricht im Kochen erstreckt, muß in die Fortbildungsschule gelegt werden.

Wie schon bei der Ausbildung der Wohlfahrtsbeamtinnen, der Fürsorgefrauen betont ist, liegt diesen künftig als eine ihrer wichtigsten Aufgaben ob, die Verbreitung der Wohnkultur und Haushaltskunde in den unteren Volksschichten zu pflegen.

Die an sich so wünschenswerte Gartenstadt- und Kleinhausbewegung kann vorläufig auf Jahrzehnte hinaus nicht das Wohnen in den Mietskasernen überflüssig machen, sondern sie kann nur allmählich eine Änderung unserer Bauweise und damit der Wohnweise herbeiführen. Es darf daher über aller Unterstützung, die diese Bestrebungen in der breitesten Öffentlichkeit verdienen, nicht vergessen werden, daß es für die nahe Zukunft mindestens ebenso wichtig ist, in den nun einmal vorhandenen Mietskasernen durch fürsorgerische Maßnahmen zu leisten, was irgend möglich ist, um den unteren Volksschichten einigermaßen einwandfreie Wohnungen zu sichern. Bei der Vielgestaltigkeit der Ursachen des Wohnelendes erscheint es nicht ratsam, besondere Wohnungsfürsorgerinnen auszubilden und anzustellen. Je weniger verschiedene mit Fürsorgepflichten betraute Menschen in die Familien kommen, und je mehr Zeit sie haben, gründlich alle Wohnungs-, Gesundheits- und wirtschaftlichen Verhältnisse zu erforschen, desto größere Auswirkungsmöglichkeit hat der einzelne mit der Fürsorge Betraute. Kurz sei in diesem Zusammenhang nochmals daran erinnert, daß der jetzt so schlecht gestellte Stand der Hebammen ganz außerordentlich gehoben werden könnte, wenn sie zu Familienfürsorgerinnen ausgebildet würden.

Es werden jetzt überall Wohnungsämter gefordert, die nicht nur Angebot und Nachfrage zu regeln, sondern vor allem die Sanierung der schon bestehenden Wohnungen zu betreiben haben. Diese hat sich nicht nur auf die Räume, sondern auch auf die Einrichtungen zu erstrecken. Im größten Maße ist die Lösung der einfachen Volksschichten aus den Händen der Abschlagszahlungsgeschäfte anzustreben durch Einrichtungsgenossenschaften.

Wenn man bedenkt, daß nach den Feststellungen von Bornträger (zit. nach Hitze [92]) 1905 die Zahl der familienfremden Personen (Zimmermieter und Schlafleute usw. ohne die Dienstmoten) 10,1 Millionen betrug, dann fragt man sich verwundert, wie konnte es zu dieser riesigen Zahl nicht in eigener Familie wohnender Menschen kommen, ohne daß die Öffentlichkeit Sorge für ihre Unterkunft traf? Wie konnte deren Unterbringung fast vollständig dem Zufall der privaten Bedürfnisdeckung überlassen werden? Im Landleben hatte der Arbeitgeber wohl stets die Sorge der Unterbringung für den Arbeitnehmer. Die Industrialisierung brachte es mit sich, daß die Sorge der Unterkunft dem Arbeitnehmer überlassen blieb.

Die Industrie verwandte einen großen Teil ihres Reingewinns für produktive Anlagen; beging allerdings dabei den großen Fehler, daß sie in zu weitgehendem Maße unter Produktion die Sachgütererzeugung verstand und die Menschenherzeugung, d. h. die von gesunden leistungsfähigen Arbeitskräften, vernachlässigte. In Urproduktionen, bei Kohle und Eisen, stellte sich das Bedürfnis, den Wohnungsbau als produktive Anlage zu werten, zuerst am nachhaltigsten heraus und ist dort, wenn auch nicht ausreichend, vor dem Kriege schon umfangreich gelöst. Jetzt unter den Nachkriegswirkungen ist die Wohnungsfrage zum Zentralproblem im Bergbau geworden. Die Veredelungsindustrie hat sich dem Wohnungsbau vorwiegend nur dann in größerem Umfange gewidmet, wenn sie ihre Werke aus Standortsgründen so ansiedelte, daß sie, um überhaupt Arbeiter zu bekommen, sie auch behausen mußte. So kam es, daß wir schon vor dem Kriege vielerorts großen Mangel an Geld auf dem Baumarkt hatten und daß die Unterbindung der Bautätigkeit im Kriege neben den anderen

bekannten Gründen die Wohnungsnot so ungemein verschärfte. Hieraus ergibt sich, daß eine einseitige wirtschaftliche Einstellung bei Vernachlässigung der Bevölkerungspolitik zu Zeiten größerer Erschütterungen der Wirtschaft von weittragenden Folgen ist. Künftig muß die Wirtschaft und Bevölkerungspolitik, mit besonderer Berücksichtigung der gesundheitlichen Fragen, die vom Wohnungswesen stark abhängig sind, unter einheitlichen Gesichtspunkten auch mit den erzieherischen Fragen zu einer Gesamtanschauung des Lebens zusammengefaßt werden. Die Bevölkerungsfrage im weitesten Umfang gehört zur Urproduktion und kann nicht ohne gewaltigen Schaden für die Allgemeinheit bei einseitiger Bevorzugung der Sachgüterurproduktion vernachlässigt werden.

Wohl haben sich allmählich viele Unternehmungen veranlaßt gesehen, für die Unterbringung ihrer Arbeitnehmer zu sorgen, doch ist häufiger an die Familien als an die Ledigen gedacht. Daraus hat sich besonders eine gewaltige Wohnungsnot der Ledigen entwickelt, die in den Städten die kulturunwürdigsten Verhältnisse heraufbeschworen hat. Liegt nun aber in Ledigenheimen des Rätsels Lösung? Sicher können wir vorläufig nicht auf sie verzichten, doch muß man sich immer vor Augen halten, daß die zu bequem gemachte Unterbringung von Ledigen und alleinstehenden Personen unbedingt ehewidrig wirken muß und nur die Prostitution steigert. Vorbeugend kann da nur alles wirken, was ein früheres Heiraten der breitesten Schichten ermöglicht.

Von wirtschaftlichen Maßnahmen allein ist in dieser Beziehung nicht allzuviel zu erwarten, sie stärken nur den Individualismus; auch hier wieder müssen wir zu tiefsten ethischen Problemen vordringen, um eine Lösung zu finden. Selbstsucht, Scheu vor Verantwortung und ein übertriebenes Streben, sicher zu gehen, halten viele heiratsfähige junge Männer von der Ehe zurück. Die Furcht vor der Verantwortung wird oft gerade unter einem übertrieben zur Schau getragenen Verantwortungsgefühl verborgen. Die rein menschlichen Qualitäten des jungen Mannes, auf die es in erster Linie ankommen sollte, sind nicht mehr entscheidend, weil im Berufsleben so viele andere nicht durch die Persönlichkeit bedingte äußere Faktoren ausschlaggebend geworden sind für das Fortkommen, so daß die Zukunftsaussichten des einzelnen zu sehr dem blinden Zufall anheimgegeben sind. Bei der weitgehenden Differenzierung aller Stände ist der Begriff des Standesgemäßen so ausschlaggebend geworden, daß eine Besserung der Heiratsmöglichkeiten nur zu erwarten ist, wenn diese weitgehende Differenzierung einer allgemeinen größeren Einfachheit Platz macht. Der wirtschaftliche Niedergang wird uns diese größere Einfachheit aufzwingen und gerade dadurch ungezählten gebildeten, aber wirtschaftlich schlecht gestellten Menschen eine frühere Ehe ermöglichen. Auch hier bietet sich wieder eine große Gelegenheit, durch eine kraftvolle Umstellung der Sitten und Anschauungen eine der schwerwiegendsten Fragen von Grund auf zu lösen. Hier wird klar, wie die Herabsetzung des Heiratsalters nicht von wirtschaftlichen Dingen bestimmt wird, sondern geradezu im Gegensatz zur wirtschaftlichen Lösung allein oder doch wenigstens im größten Maße durch einen Wechsel der Gesinnung gelöst werden kann.

Hier zeigt sich, wie eine Beeinflussung der psychischen Grundstimmung zur wichtigen Aufgabe der Volkswohlfahrtspflege wird, und wie die Lösung des Wohnproblems aufs tiefste in den ganzen Aufbau des Volkskörpers eingreift.

Literatur.

1. Pettenkofer, Handbuch der Hygiene. Leipzig 1882.
2. L. v. Stein, Handbuch der Verwaltungslehre. 3. Aufl. Stuttgart.
3. Grotjahn - Kaup, Handwörterbuch der sozialen Hygiene. F. C. W. Vogel, Leipzig 1912.
4. Fischer, A., Neue Fragestellungen auf dem Gebiete der Hygiene. Veröffentl. a. d. Geb. d. Medizinalverw. 8, H. 2. Berlin 1918.
5. Plötz, Arch. f. Rassen- u. Gesellschaftsbiologie 1906. S. 864.
6. Maier, Soziale Fürsorge. Soz. Praxis 29, Nr. 37/38.
7. Gerson, A., Die Scham. Abhandl. a. d. Gebiete der Sexualforschung. Bd. I. Heft 5. A. Marcus & E. Webers Verlag, Bonn.
8. Sidney und Beatrice Webb, Das Problem der Armut. E. Diederichs, Jena 1912.
9. Gnauck - Kühne, E., Wohlfahrtspflege, Caritas, soziale Arbeit. Jahrbücher f. Nationalök. u. Stat. 109, S. 77.
10. Stammler, Gedanken und Ziele der Wohlfahrtspflege. Schriften der Zentralstelle für Volkswohlfahrt. Heft 1 der neuen Folge. Berlin 1908.
11. v. Erdberg, Konkordia. 25. Jahrg. Nr. 4.
12. Liese, Wohlfahrtspflege und Caritas. Volksvereinsverlag München-Gladbach 1914.
13. Christians, Die Entscheidungsstunde der Wohlfahrtspflege. Konkordia. 25. Jahrg. Nr. 7.
14. Klumker, Fürsorgewesen. Wissenschaft und Bildung Nr. 146. Quelle & Meyer, Leipzig.
15. Schlosser, G., Fürsorge und Weltanschauung in „Vom Wesen der Wohlfahrtspflege“. Franz Vahlen, Berlin 1918.
16. Dresel, E. G., Soziale Fürsorge. S. Karger, Berlin 1921. 2. Aufl.
17. Kindermann, Die soziale Schöpferkraft im Aufbau Deutschlands. G. D. W. Callwey, München. 1. Aufl.
18. Forel, A., Hygiene der Nerven und des Geistes. E. H. Moritz, Stuttgart. 5. Aufl.
19. Grotjahn, A., Soziale Pathologie. Aug. Hirschwald, Berlin 1915.
20. Wilbrandt, R., Sozialismus. E. Diederichs, Jena 1919.
21. Fischer - Defoy, Die hygienische Aufklärung und ihre Mittel. Richard Schoetz, Berlin 1919.
22. Pryll, Schwangerefürsorge. Zeitschr. f. Säugl. u. Kleinkind. 9. Jahrg. S. 519.
23. Nassauer, M., Der Schrei nach dem Kinde. Arch. f. Frauenkunde. 4. Jahrg. S. 37.
24. Landé, Dora, Mutterhäuser. Sozialistische Monatshefte 1919. S. 1007.
25. Baum, M., und Engel, St., Grundriß der Säuglingskunde nebst einem Grundriß der Säuglingsfürsorge. J. F. Bergmann, Wiesbaden 1916.
26. Schmidt, Gesetz über Wochenhilfe und Wochenfürsorge. Zeitschr. f. Säugl. u. Kleinkind 12, S. 89 u. 131. Georg Stilke, Berlin.
27. Holtzmann, Das neue Gesetz über die Wochenhilfe. Soz. Praxis 1919. Nr. 8.
28. Möller, Müttersiedlungen. Konkordia. 25. Jahrg. Nr. 14.
29. Ritter, Ausbildung der Hebammen in Säuglingspflege. Soz. Hyg. u. prakt. Medizin 1918. S. 98.
30. Reißmann, Gedanken zu der beabsichtigten Neugestaltung des Hebammenwesens in Preußen. Deutsche med. Wochenschr. 1919. Nr. 30. S. 829.
31. Tandler, Bevölkerungspolitische Probleme und Ziele in „Der Wiederaufbau der Volkskraft nach dem Kriege“. G. Fischer, Jena 1918.
32. Gottstein und Tugendreich, Sozialärztliches Praktikum. 2. Aufl. J. Springer, Berlin 1921.
33. Noeggerath, Über den gegenwärtigen Stand und den künftigen Ausbau der Kinderheilkunde in Deutschland. Ebenda.
34. Abel, Aufgaben und Wege der gesundheitlichen Fürsorge für die Jugend. Ebenda.
35. Thiele, Zeitschr. f. Säuglings- u. Kleinkinderschutz. 11. Jahrg. Heft 1.
36. Zeiler, A., Die wirtschaftliche Schwäche der Familie als Gefahr für die Volkskraft. Zeitschr. f. Sexualwissenschaft. 4, Heft 10-12.
37. Düttmann, Ein Ausbau der Sozialversicherung und der Wohnungsfürsorge nach bevölkerungspolitischen Gesichtspunkten. Verlag des Versicherungsboten. Ad. Littmann, Oldenburg 1918.

38. Schmittmann, Reichswohnversicherung. Ferd. Enke, Stuttgart 1917.
39. v. Gruber, M., Rassehygiene, die wichtigste Aufgabe völkischer Innenpolitik. Deutschlands Erneuerung. 2. Jahrg. Heft 1. J. F. Lehmann, München 1918.
40. Flügge, Großstadtwohnungen und Kleinhaussiedelungen. G. Fischer, Jena 1916.
41. Rott, Die Mitwirkung der Krankenkassen bei der Mutter-, Säuglings- und Kleinkinderfürsorge. Ortskrankenkasse. Jahrg. 1917. Heft 1. Dresden.
42. Hanauer, Die sozialhygienischen Leistungen der deutschen Arbeiter- und Angestelltenversicherung im Kriege und ihre Zukunftsaufgaben. Richard Schötz, Berlin 1920.
43. Hahn und Manchot, Zeitschr. f. d. Bek. d. Geschlechtskrankh. 18, Nr. 4. 1917.
44. Rosenthal, Pflegeheim für geschlechtskranke Kleinkinder. Mutter und Kind. 9. Jahrgang. Nr. 6.
45. Rott, Das Problem der Erfassung der fürsorgebedürftigen ehelichen Säuglinge. Sonderdruck. Julius Springer, Berlin 1919.
46. — Kritisches zur Unehelichenfürsorge. Sonderdruck. G. Stilke, Berlin 1919.
47. Klumker, Die Jugendfürsorge im neuen Reich. Reitz & Köhler, Frankfurt 1920.
48. Elster, Öffentliche Gesundheitspflege 1916. S. 607.
49. Nachrichtendienst.
50. v. Baeyer und Winter, Kinderturnen. B. G. Teubner, Leipzig 1918.
51. Ziehen, Die Erkennung der psychopathischen Konstitutionen. S. Karger, Berlin 1916.
52. Cimbali, W., Rüstigkeit und Tüchtigkeit in Schule und Beruf. Verlag Hammerich & Lesser, Hamburg 1919.
53. v. Müller, H., Aufsatz in „Die Zukunft des Jugendschutzes“. Heft 5 von Das Neue Deutschland in Erziehung und Unterricht. Veit & Co., Leipzig 1918.
54. Altenrath, Das Schlafgängerwesen und seine Reform. C. Heymanns Verlag, Berlin 1919.
55. Kaup, Jugendlichenpflege. Veröff. a. d. Gebiete d. Medizinalverw. 4, Heft 4. Berlin 1914.
56. Thiele, Aufsatz in „Der Wiederaufbau der Volkskraft nach dem Kriege“. G. Fischer, Jena 1918.
57. Schmidt, F. A., ebenda.
58. Mathias, Einfluß der Leibesübungen auf das Körperwachstum. Rascher & Co., Zürich 1916.
59. Gruhle, Ursachen der Jugendlichen-Verwahrlosung und -Kriminalität. Heidelberger Abhandlungen. J. Springer, Berlin 1912.
60. Biesalski, Verstaatlichung der Krüppelfürsorge. Sozialhyg. Mitteilungen. 4. Jahrg. Heft 1. 1920.
61. Christian, Der Entwurf eines Jugendwohlfahrtsgesetzes vom ärztlichen Standpunkt. Konkordia 27, Nr. 11/12.
62. Neißer, Geschlechtskrankheiten. J. Springer, Berlin 1916.
63. Werber, Reformation oder Revolution? Zeitschr. f. d. Bek. d. Geschlechtskr. 18, S. 109.
64. Dreuw, Gesetzesvorschlag zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten auf der Grundlage der allgemeinen gleichen diskreten Anzeigepflicht. Fischers Med. Buchhandlung, Berlin.
65. Pappritz, Einführung in das Studium der Prostitution. J. A. Barth, Leipzig 1919.
66. Struve, Zeitschr. f. d. Bek. der Geschlechtskrankh. 19, Heft 7/8.
67. Rost, Die Bekämpfung der Prostitution. Sozialhyg. Mitteilungen. 4. Jahr. Heft 3.
68. Fantl und Willheim, Die Prostitution und die Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten. Zeitschr. f. d. Bek. d. Geschlechtskrankh. 18, S. 258.
69. Lesser, Disziplinierung der Prostitution. Berl. klin. Wochenschr. 1920. Heft 3/4.
70. Flesch, Aufsatz in der Zeitschr. f. d. Bek. d. Geschlechtskrankh. 18, Nr. 11.
71. Clarke, Walter, International Journal of Public Health. 1, Nr. 2. Published by the league of red cross societies. Geneva.
72. Roths Schuh, Die ärztliche Meldepflicht bei Geschlechtskrankheiten. Zeitschr. f. d. Bek. d. Geschlechtskrankh. 1917/19. Nr. 12. S. 301.
73. Bloch, Die Prostitution. L. Marcus Verlagsbuchhandlung, Berlin 1912.
74. Müller-Lyer, Die Zähmung der Nornen. Albert Langen, München o. J.
75. Marcuse, Der eheliche Präventivverkehr. Ferd. Enke, Stuttgart 1917.
76. Kemnitz, Erotische Wiedergeburt. E. Reinhardt, München 1919.

77. Christian, Besprechung der „Sozialen Fürsorge“. Konkordia. 25. Jahrg. Nr. 5.
78. Trumpp, Ärztlicher Ehekonsens und Eheverbote. Aufsatz in Erhaltung und Mehrung der Volkskraft. J. F. Lehmann, München 1918.
79. Schallmayer, Einführung in die Rassehygiene. Ergebn. d. Hygiene. J. Springer, Berlin 1917.
80. Kaup, Schädigungen von Leben und Gesundheit der Jugendlichen usw. Schriften der Gesellschaft für soziale Reform 4, Heft 37. Jena 1910.
81. Dresel, Beitrag zur Statistik der Tuberkulosesterblichkeit in Baden. Veröffentl. d. Robert Koch-Stiftung. Heft 8/9.
82. — Säuglings- oder Familienfürsorgerin? Öffentliche Gesundheitspflege. 6. Jahrg. Fr. Vieweg & Sohn, Braunschweig 1921.
83. Jessen, Der Wiederaufbau Deutschlands in seinem Zusammenhang mit neuzeitlichen Anschauungen über Tuberkulose und Schwindsucht. Verl. Ferd. Enke, Stuttgart 1919.
84. Kossel, H., Tuberkulosebekämpfung. Sozialhyg. Mitteilungen f. Baden 1918. Heft 1.
85. Dresel, Die Fürsorge für das tuberkulöse Kind im Rahmen der Gesamtfürsorge. Die Frau. Februar 1920. M. Möser, Berlin.
86. Die Alkoholfrage. 14. Jahrg. Heft 1. Mäßigkeitsverlag, Berlin.
87. Gruber, Alkoholismus und Nachwuchs in „Erhaltung und Mehrung der Volkskraft“. J. F. Lehmann, München 1918.
88. Dresel, Die Ursachen der Trunksucht und ihre Bekämpfung durch die Trinkerfürsorge in Heidelberg. Heidelberger Abhandlungen. Heft 5. J. Springer, Berlin 1921.
89. Schellmann, Die Alkoholfrage. 14. Jahrg. Heft 1. Mäßigkeitsverlag, Berlin 1918.
90. Kickh, Sexuelle und Alkoholfrage. Abhandl. a. d. Geb. d. Sexualwissenschaft 2, Heft 5. Marcus & Webers Verlag, Bonn 1919/20.
91. Elster, Öffentliche Gesundheitspflege. Fr. Vieweg & Sohn, Braunschweig 1916. S. 490.
92. Hitze, Geburtenrückgang und Sozialreform. Volksvereinsverlag, München-Gladbach 1917.

Namenregister.

Die fettgedruckten Zahlen weisen auf die Literaturverzeichnisse hin, die Zahlen in gewöhnlichem Druck auf die Anführungen im Text.

- Abderhalden, E. 137, 209, 213, 214, 215, 217, 218, 227, 228, 230, **253**, 277, 284, 288, 314, **322**, 346, 379, 384, **387**, 619.
 — und Bammertz **322**.
 — und Kashiwado 134.
 — und Kohler **322**.
 — und Pinkussohn 346, **387**.
 — und Schaumann **322**.
 — und Weil 124.
 — und Wertheimer **322**.
 Abel J. **253**, 683, **683**, 822, **865**.
 — und Kubota 225.
 — und Löffler 776, **782**.
 — und Macht 226, **253**.
 — und Nagayama **253**.
 Abelous, J. E. und Soula **253**.
 Abelsdorff 670, **683**.
 Abrahams 34, 36, **63**.
 Abrami **273**, **328**.
 — und Jancovesco 87.
 Abt 673, 674, 676, **683**.
 Achard 233, 452, 459, **469**.
 — und Flandin 89.
 Ackermann, Ewins und Pyman 225.
 Adelheim 764, 777, 781, **782**.
 Adler 369, **387**, 727, 728, 729.
 Agazzi **322**.
 Aguilar 707.
 Airila 181.
 Ajkay, Zoltan v. 757, 761, **790**.
 Albert 65.
 Albrecht 34.
 Albu 776, **782**.
 Alcock 715, **743**.
 Alexander 52, **63**.
 — und Stein 20.
 — H. S. **253**.
 Alkoholfrage **867**.
 Allard 93.
 Almagia 83, 715.
 Alt 86.
 Altenrath 837, **866**.
 Altmann 488, 493, 496, 503, 504, 512, **530**.
 Altobelli 606, **683**.
 Alwens 372, **387**.
 Aly 381, **387**.
 Alzheimer 466.
 Am Ende **782**.
 Amako, T. 167, **253**.
 Aman 316.
 Anders **585**, 766, **782**.
 Ando, J. 167, **259**.
 Andrews, V. L. **256**.
 Angerer, v. 14, 60, **63**, 380, **387**.
 Angian, J. v. und v. d. Velden 355, **387**.
 Anon **253**.
 Antoni 362, **387**.
 Aoki 496, 526, 647, **685**.
 — und Jizuka 704, 740.
 Apitzsch 288, **328**.
 Apolant 102.
 Ardin-Duteil 353.
 — — -Nègre und Raynaud **387**.
 Ardouin 719.
 Argyll-Robertson 457, 463.
 Arkwright 14, 61, **63**.
 Arloing 115, 206, 426.
 — und Thévenot **254**.
 — und Vauthey 205, **254**.
 Armangué, M. 131, **254**.
 Armitage 33.
 Arndt **387**.
 — -Schulz 276, 284, 335.
 Arneth 33, 36, **63**, 766, **782**.
 Arnheim 766, 779, **782**.
 Arnoldi W. 539, **589**.
 — und Leschke **254**.
 Arnstein 166, **258**, 547, 574, 579, **585**.
 Aronsohn 381, **387**, 647, 760, **782**.
 Arrhenius 145.
 Arthus, M. 73, 91, 124, 151, 155, 160, 163, 180, 186, 187, 189, 195, 202, **254**.
 Arntz 662, **683**.
 Arzt 756, 758, 759, **782**.
 Aschoff 449, 460, **469**, **473**.
 Ascoli, A. 129, 145, 313, **526**, 626, 627, 630, 651, 652, **683**.
 — und Izar 508, 509.
 — und Valenti 626, 630.
 Asher 354, **387**.
 Askanazy 31, 39, 40, **63**.
 Atkinson 123.
 — -Gibson 122.
 Auer, J. 86, 127, 176, 184, 187, 195, 252, **254**.
 — und Lewis 176.
 — und van Slyke 188.
 Auguste, C. 546, 548, **589**.
 Auld, A. G. 254.
 Austrian 105, 106.
 — und Fried 106.
 Averbuch, J. **271**.
 P'Avergne und Dehorme 713.
 Averill 20.
 — Young und Griffith **63**.
 Avery 129.
 Aynaud, M. **254**.
 Azoulay, L. **254**.
 Baas 617, **683**.
 Babes 106, 111.
 Baccelli und Fedeli 398.
 Bach **585**, 729, 730, **743**.
 — und Brehmer 731.
 — und v. Reuß **748**.
 — E. 271.
 — F. W. 288, 554, 583.
 Backer, H. M. 95, **254**.
 Bader **63**.
 Bahr 719, **743**.
 Baehr 543, 551, 580, **592**.
 — und Olitzky 580.
 — und Pick 128.
 — Plotz und Olitzky 580.
 Bahrdt 34, **63**.
 Bail 64, 106, 112, 113, 115, 116, 118, 601, 602, 616, 650, **683**.
 — und Fellner 114.
 — und Flammenhaft 648, **684**.
 — und Weil 646, **684**.
 Bailly, J. **254**.
 Bainbridge 617, **684**, 707, **743**.
 Bakwin **63**.
 Baldino, S. **254**.
 Baldwin 105, 106, 108, 109, 118, **263**.
 Balint 30, **65**.
 Ballner, F. 611.
 — und v. Descastello 496, **526**.
 — und A. Finger 551, **585**.
 — und Schutt 611.

- Bamberger 760, 788.
 Bammertz 322.
 Ban 192, 254.
 — und Brack 196.
 Bandler und Kreibich 113.
 Bang, O. 105.
 Banzhof und Gibson 123.
 Barach, J. H. 254.
 Barbié 47, 68.
 Bardachzi 586.
 Barger und Dale 188, 222, 225.
 Barker und Dale 303.
 Barlach 637, 643, 684.
 Barrat 20, 63.
 Barreau 322.
 Barrensen 778, 780, 782.
 Barron, Cuthbert 135, 136, 263.
 Baerthlein 541, 585, 609, 619, 636, 683, 722, 744, 784.
 — und Gildemeister 760, 761, 782.
 — und Grünbaum 760, 782.
 — und Huwald 722, 743.
 — und Stedefeder 607.
 — und Thomas 371, 387.
 Bartlett 611.
 — und Kinne 611, 684.
 Bary, de 701, 743.
 Bashford 14, 60, 63.
 — und Wilson 61.
 Bates 663, 685.
 Bauch, R. 537, 540, 546, 573, 583, 589.
 — und Hamburger 583.
 Baudet 684, 710, 711, 743.
 Bauer, 167, 233, 493, 495, 526, 727, 728, 743.
 — und Hirsch 481, 526.
 Baum, M. und Engel 865.
 Baumann 617, 684.
 Baumgärtel, Traugott 475, 482, 522, 523, 524, 526.
 Bayer 20, 23, 63, 115, 126, 143, 155, 233, 613.
 Baeyer, v. und Winter 832, 866.
 Bayliss 242.
 — und Cauron 226.
 Bayne-Jones 146, 164, 254.
 Beard 93.
 Becher 57, 63.
 Bechhold 506.
 Bechterew 447.
 Beck 47, 63.
 Becker 642, 684, 775, 782.
 Behmer 704, 706, 743.
 Behrends 109, 111.
 Behring, v. 104, 116, 278, 331, 426, 469, 475, 612.
 Belfanti 628, 684.
 — Negroni, Schütz und Pfeiler 629.
 Belin 254.
 Bell 730, 746.
 — E. T. 156, 157, 263.
 Bell, E. T. und Hartzell 185, 254.
 Bellei 725, 743.
 Beltrami 646, 647, 648, 651, 654, 689.
 Benda 2.
 Benecke 185, 374.
 Beneke 37, 56, 63.
 — R. 21, 254.
 Benjafield 24, 33, 62, 63.
 — und Witzinger 121, 153, 154, 205, 331, 373, 387.
 Bennecke 387.
 Bennett, C. B. 133, 134, 270.
 Benoehr 706, 743.
 Berblinger 38, 40, 63.
 Berczeller 526.
 — und Neukirch 488.
 Berdnikow 703, 704, 743.
 Berend 820.
 Beresnowsky 381, 387.
 Berg 727, 743.
 — R. 254.
 Bergell 381, 390, 485, 526.
 Berger 115, 122, 123, 138, 141, 142, 143, 145, 161, 164, 190, 191, 198, 199, 201, 211, 217, 218, 242, 246, 251, 547, 586.
 — W. 295, 323.
 Bergmann, v. 20, 31, 38, 63.
 Bergonie, J. 254.
 Berkefeld 12.
 Berliner 32, 55, 63.
 Bernard 89, 274.
 Bernhardt 26, 46, 63, 67, 415, 416, 427.
 — und Simons 469, 470.
 Bernheim 159.
 Bertarelli 616.
 — und Bocchia 616, 684.
 — und Marchelli 724, 731, 737, 739, 741, 743.
 Bertelli und Falta 356.
 Bertheim 178.
 Berthelot 704, 707, 712, 722, 731, 743.
 — und Bertrand 225.
 Bertin 331, 365, 387.
 Bertrand 225, 722, 743.
 — und Daels 383.
 Besche, A. de 84, 92, 254.
 Besredka 73, 92, 131, 154, 171, 204, 205, 252, 254, 255, 316, 322, 377, 378, 387.
 Bessau, G. H. 93, 108, 109, 111, 112, 113, 116, 117, 189, 194, 195, 203, 222, 267, 339, 378, 387, 539, 586.
 — Opitz und Preuße 255.
 — Schwenke und Pringsheim 202.
 — und Thomsen 196.
 Besserer 548, 586.
 Beßko 364, 392.
 Bettencourt und Menezes 215.
 Bettinger 371, 387.
 Bettmann und Laubenheimer 644.
 Beust, v. 34, 63.
 Beyer, A. 614, 684.
 Bezzola 616, 684.
 Biach 362, 387.
 Bie 29, 63.
 Bieberfeld 305, 322.
 Biedl 360, 379, 386, 387.
 — und Kraus 159, 161, 176, 178, 185, 186.
 Bieling, R. 10, 22, 23, 63, 167, 294, 322, 352, 353, 388, 578, 586, 587, 615, 644, 684.
 — und Conradi 578.
 — und Joseph 63.
 — und Weichbrodt 63, 417, 469.
 Bielschowsky 31, 63, 441.
 Bien 535, 568, 583, 586, 767, 782.
 — und Sonntag 568, 583, 586.
 Bier, A. 276, 284, 307, 318, 320, 322, 330, 381, 387.
 Bierbaum 47, 64, 632, 642, 643, 684.
 — und Boehncke 632, 647, 684.
 — Sobernheim und Boehncke 631.
 Biermer 469.
 — und Canstadt 398.
 Biesalski 841, 866.
 Billard 205.
 Billing 645.
 Billroth 385.
 Biltz 506.
 Binder und Prell 14, 60, 61, 63.
 Binet 255.
 Bingel 365, 366, 387.
 Binger 66.
 Binswanger 109, 111, 359, 387.
 Birch-Hirschfeld 31, 63.
 Bircher 63.
 Bischoff 306, 781, 782.
 Bittorf 31, 35, 63, 777, 782.
 Blackfan 79, 92, 95, 255.
 Blake 8, 10, 15, 16.
 — und Blomfield 23.
 — und Russel 63.
 Blankinship, R. C. 372, 393.
 Blaschko 768, 782.
 Blau 604, 620, 624, 635, 684.
 — und Wallenberg 635, 684.
 Blenker 469.
 Bloch, B. 80, 83, 99, 101, 361, 387, 589, 866.
 — und Massini 105, 113, 118.
 Blohmke 640, 690.
 Bloomfield 23, 63.
 Blumenthal 91, 375, 383, 389.
 — F. 387.
 — G. 255, 267.
 Boas 496, 526.
 Bocchia 616, 684.

- Bocchia und Bertarelli 617.
 Bochalli 372, 387.
 Bofinger 782.
 Böhm, A. 43, 63.
 Boehncke 368, 631, 644, 647,
 651, 684, 691, 702, 703, 743,
 781.
 — und Bierbaum 632.
 — Sobernheim und Bierbaum
 632.
 — und Elkeles 781, 782.
 — Hamburger und Schelenz
 387, 782.
 Böing 663, 694.
 Boldyreff 215, 255.
 Bolt 255.
 Bongert 610, 617, 620, 663,
 684.
 Bonhoff 20, 22, 63, 365, 366,
 388.
 Bonhoeffer 422, 446, 470.
 Booker 719.
 Boquet, A. 246, 255.
 Boral 377, 388, 765, 782.
 Borchardt, L. 277, 322, 356,
 388.
 Borčić, B. 125, 255.
 Bordet, J. 73, 104, 239, 241,
 246, 249, 484, 583, 585, 586,
 632.
 — und Cinca 544, 585, 586.
 — und Gay 508.
 — und Gengou 476, 487, 527,
 631, 684, 743.
 — und Zuntz 214, 233, 242,
 251, 255.
 Borelli 626, 684.
 Borgmann 672, 673, 681, 682,
 684.
 Borna 464.
 Börner, F. 255.
 Börnstein, Paul 561, 583, 586.
 Bornträger 863.
 Borst 58, 63.
 Bossert 20.
 — und Leichtentritt 30, 38,
 52, 63.
 Bostroem 447.
 Böttcher 726, 743, 760, 782.
 Böttner 88, 255.
 Boudet 608.
 Boughton 86, 185, 255.
 Boulin 459, 470.
 Bowman 14, 65.
 Boxwell 20, 63.
 Brach und Fröhlich 378.
 Brack, W. 192, 193, 196, 197,
 200, 255.
 — und Massini 194.
 Bradford 14, 60, 61, 63.
 — Bashford und Wilson 63.
 Bramann, v. 642.
 Brandenburg 752, 782.
 Brandt, W. 43, 63.
 Brasher 40, 416.
 — Caldwell 470.
- Brasher und Coombe 63.
 Brauer, L. 369, 386, 388, 762,
 764, 782.
 Braun, H. 399, 400, 470, 480,
 481, 487, 516, 531, 554, 556,
 561, 571, 586, 707, 744.
 — und Sachs 561.
 — und Salomon, R. 538, 540,
 541, 545, 553, 555, 557, 558,
 559, 560, 571, 573, 586, 731,
 743.
 — und Schaeffer, H. 556,
 586.
 Bregazzi 470.
 Brehmer 731.
 Breinl 123, 561, 586, 779, 782.
 Brescia 31, 65.
 Brieger 332.
 — und Renz 496, 527.
 — und Wassermann 377, 388.
 Briot 160.
 Brissaud 273, 328.
 Broeck, Carl ten 136, 137, 707,
 745.
 Brodin, P. 189, 205, 255, 268.
 Brodmann 433.
 Brohn 764, 783.
 Bronfenbrenner, J. 214, 215,
 216, 219, 228, 229, 231, 232,
 234, 238, 242, 249, 251, 255,
 256.
 — Andrews und Scott 256.
 Brons 747.
 Broughton 95.
 — Alcock 715, 743.
 Browning und Mc Kenzie 496,
 527.
 — und Wilson 133, 134.
 Bruce, E. A. 260.
 Bruck 83, 84, 93, 111, 112,
 361, 388, 475, 476, 480, 481,
 483, 487, 493, 503, 504, 512,
 516, 527, 531.
 Brüning 727, 729, 743.
 Bruns 380, 766, 785.
 — Hayo 590.
 — P. 388.
 Bruynoghe, R. 256.
 Buberl 644, 684.
 Buchner 48, 276, 346, 377,
 388.
 Buckley 213.
 Budapester Klinik 20, 63.
 Bujwid 426, 649, 684, 756.
 — und Arzt 758, 759, 782.
 Bulger, H. A. 179, 256.
 Bunge 743.
 Burekhardt, J. L. 22, 24, 27,
 49, 56, 60, 61, 63, 142, 143,
 144, 470, 586, 684.
 Burger 33, 63, 124.
 — und Hagemann 388.
 — M. 257.
 Bürgers 781, 782.
 Burghart 375, 381, 388.
 Bürker 353, 388.
- Burnet 705, 744.
 Burns, D. 256.
 Burow 636, 651, 653, 655, 656,
 658, 660, 662, 685.
 Burri 604, 617, 685.
 Busanhi 391.
 Busse 34, 63.
 Busson 111, 121, 647, 685.
 Buttenwieser 456, 470.
 Butterfield 70.
 Bychowski 423, 446, 462, 463,
 470.
- Cadbury 33, 53, 64.
 Cafasso und Löw 780, 783.
 Calcar 208.
 Caldwell 470.
 — und Coombe 416.
 Calhoun 256.
 Calicetti 717, 744.
 Calvary 155, 163
 Cameron, A. 256.
 Cancik, Josef 547, 578, 586,
 765, 783.
 Canculesco, M. 256.
 Canestrini 617.
 Cannon 226.
 Canstadt 398, 470.
 Cantacuzène, J. 140, 256.
 Cantu 373, 388, 704, 705, 731,
 733, 735, 740, 744.
 Capelle, v. 104.
 Carageorgiadès 602, 685.
 Carini 598, 685.
 Carpani, S. 256.
 Carpano, M. 21, 64, 256.
 Carré und Vallée 125.
 Carrière, L. 591.
 Casagrandi 607.
 Casper 189.
 Cassirer 399, 434, 439, 442,
 446, 455, 456, 473.
 Castellani 630.
 Cayet 770, 783.
 Cecikas 778, 783.
 Cecil und Blake 8, 10, 15, 16.
 Ceelen, W. 469, 586.
 Celarek 764.
 Caller 717, 746.
 Cemach und Weleminsky 333,
 361, 388.
 Cépai 538, 540, 541.
 Cernovodeanu und Henri 495.
 Cervello 123, 138.
 Césari, E. 103, 266.
 Chamberland 12.
 Chapoteau 203.
 Charcot 447.
 Charles 645, 686.
 Charrin und Roger 426, 470.
 Chassain 711.
 Chassevant und Galup 205.
 Chevrotier, J. 264.
 Cheyne-Stokes 441.
 Chiari 765, 783.
 Chodat und Bach 288.

- Christensen 21.
 Christian 801, 806, 842, 851,
 865, 866, 867.
 Christiansen, C. R. 265.
 Churchman 614, 615.
 Ciani 601, 685.
 Cienkowski 649.
 Cimal, W. 836, 866.
 Citron 112, 372, 388, 483, 485,
 486, 487, 496, 516, 517, 527.
 — und Leschke 184.
 — und Reicher 485, 527.
 Ciuca, M. 544, 585, 586, 625.
 — und Bordet 585.
 — und Stoicesco 625.
 Clark 322.
 Clarke, Walter 846, 866.
 Claus, M. 319, 337, 388.
 Clowes 93.
 Coca, A. F. 73, 75, 76, 78, 80,
 82, 83, 85, 87, 88, 90, 93, 96,
 97, 100, 101, 103, 109, 113,
 115, 122, 125, 127, 132, 134,
 139, 154, 157, 160, 161, 176,
 183, 189, 193, 202, 204, 212,
 218, 223, 247, 252, 256.
 — und Gillmann 383, 388.
 — und Kosakai 146, 147, 148,
 150, 152, 153, 190, 191, 256.
 Cohen, S. J. 256.
 Cohn 442, 447, 452, 456.
 — und Lauber 442, 447, 470.
 — Toby 421, 452, 456, 470.
 Colard 68.
 Collier, W. A. 256, 259.
 Collignon 539, 591.
 — und Monziols 534, 547,
 548, 587.
 Collins, K. R. 109, 256.
 Colmar 347.
 Cominotti 634, 685.
 Compton, Arthur 548, 587.
 Comte 580, 592.
 — und Nicolle 580.
 Conder 642, 685.
 Coenen 713, 744.
 Connor 14, 65.
 Conradi, H. 578.
 — und R. Bieling 294, 322,
 352, 353, 388, 578, 587.
 — -Drigalski 536.
 Cook, M. W. 270.
 Cooke 79, 85, 86, 93, 107.
 — Flood und Coca 256.
 — und Stearns 273.
 — und van der Veer 87, 93,
 96, 256.
 — und Whipple 256.
 Coombe 63, 416.
 Cords 445, 452, 470.
 Cori 26, 70.
 Cornélis 711.
 Cornet 852.
 Cornils 23, 64.
 Cornwall, J. W. 256.
 Coronini und Priesel 24, 64.
 Corper, H. J. 256.
 Cosmovici 96, 266.
 Coßmann 780, 788.
 Costantini 728, 729, 744.
 Couturier, H. 83, 264.
 Cow, D. 226, 256.
 Cowie, D. M. und Calhonn
 256.
 Cramer, C. D. 256.
 Criegern, v. 88.
 Crimis, de 213.
 Crocq, van 464, 470.
 Crofton 20, 21, 22, 23, 40, 64.
 Croner, Fr. 547, 578, 587, 612.
 — und Naumann 612, 613,
 685.
 Cronquist 86.
 Crowe 183, 264, 265.
 — und Thacker-Neville 64.
 Cruchet 408, 411, 470.
 Csépai 567, 568, 569, 570, 571,
 572, 573, 581, 582, 584, 587.
 — und Dietrich 567.
 — Sachs und Schiff 581, 582.
 Csernel, Eugen 542, 543, 587,
 781, 783.
 — und Fabinyi 783.
 Csiky, J. 257.
 Guenza 267, 654, 689, 691.
 — und Kraus 96.
 Cumingham, A. R. 73, 257.
 Currie 92.
 Curschmann 83, 84, 87, 257,
 685.
 Curtius 762, 783.
 Cuvier 41.
 Cylharz, v. 377, 378, 379,
 639, 640, 685.
 — und Neustadt 368, 388.
 Czaplewski 36, 64, 731, 779.
 Czerny, V. 381, 388, 433.
 Dadej, K. und Krahelska, M.
 572, 587.
 Daels 113, 383.
 Dakin, H. D. 100, 132, 225.
 — und Dale 133, 137, 257.
 — und Dudley 132, 133, 136.
 Daland 20, 33, 64.
 Dale, H. H. 73, 78, 86, 100,
 118, 120, 128, 133, 137, 155,
 156, 157, 163, 176, 180, 181,
 188, 189, 192, 193, 200, 212,
 218, 222, 223, 225, 230, 257,
 303.
 — und Hartley 120, 121, 122,
 128, 131, 132, 133, 138, 140,
 145, 148, 161, 186, 192, 193,
 195, 201, 251, 257.
 — und Laidlaw 178, 180, 181,
 182, 222, 257, 322.
 — und Richards 181, 257,
 322.
 Dalimier, R. 93, 257.
 Dalrymple 662, 675, 685.
 Dammann 681, 682, 687.
 Danèk 622, 685.
 Danielopulo 104.
 Danysz, J. 83, 128, 257.
 — -Dungern 192.
 Daranyi, v. 761, 783.
 Darling und Bates 663, 685.
 Darwin 41.
 Daumézou 726, 744.
 Dautrebande 110, 257.
 Davis 95.
 — B. F. und Petersen 257.
 — J. W. 260.
 Dawson und Mohler 648.
 Debains, E. 103, 266.
 — und Nicolas 257.
 Debré 110.
 — Paraf und Dautrebande
 257.
 Decastello, v. 352, 377, 378,
 379, 388, 390, 496, 526.
 — und Zupnik 377.
 Declich 628, 631, 685.
 — Pfeiler und Holtzhauer 629.
 Defoy 811.
 Deheegher 217.
 Dehne 157.
 Dehorme 713, 748.
 Delbet, Pierre 383, 388.
 — und Quénu 226.
 Delta 587.
 Demay, L. 257.
 Denecke 159, 178, 202, 751,
 772, 783.
 Dengler 612, 614, 685.
 Denhart 265.
 Denislic 767, 783.
 Denizer, B. S. 201, 257, 267.
 Dessy und Grandès 356.
 Deszimirovics 570, 587.
 Detre 106, 496, 527, 757, 783,
 767.
 Deußing 56, 64, 372, 388.
 Deutsch 58, 650, 653.
 — und Priesel 356, 388.
 Dewar 355, 388.
 Dewes 470.
 Deycke und Much 361.
 Diakonoff 124, 274.
 Dibbelt 706, 707, 744.
 Dickson 69.
 Diehl 567, 587.
 Dienes, L. 534, 536, 537, 543,
 574, 575, 580, 587.
 Dietrich 21, 38, 40, 55, 64, 306,
 541, 546, 547, 548, 563, 564,
 566, 567, 568, 572, 574, 581,
 582, 587, 592, 765, 783.
 — A. 318, 322.
 — W. 322.
 — und Csépai 567.
 — Dörr und Pick 563.
 — Friedberger, Dörr und Pick
 563.
 — Fuchs, Otto, Schürer und
 Stern 567.
 — und Otto 581.

- Dietrich, Otto, Schürer und Stern 567.
 — Schürer und Stern 567.
 Dietsch 764, 783.
 Dieudonné 61, 64, 293, 322, 323.
 — und Moll 495.
 Dimitz 410, 438, 441, 470.
 Dinnerstein 70.
 Dithhorn und Neumark 541, 587.
 Djoubeljeff 632, 685.
 — und van der Elst 604.
 Dochez und Avery 129.
 Döderlein 356, 388.
 Dold, H. 229, 241, 257, 323, 388, 778, 783.
 — und Aoki 647, 685.
 — und Bürger 257.
 — und Rados 388.
 Döllken 332, 343, 344, 358, 359, 360, 388, 369.
 Döllner 752, 783.
 Domingo und Duran-Reinals 170, 257.
 Dominici und Ostrowsky 116.
 Donath 359.
 Donati 232.
 Dörbeck 56, 64.
 Dorendorf und Kolle 778, 783.
 Doringuez 744.
 Doernberger 829.
 Doerr, R. 12, 61, 64, 82, 87, 90, 97, 100, 103, 107, 125, 127, 129, 134, 137, 139, 145, 151, 155, 163, 176, 180, 194, 203, 211, 217, 218, 227, 230, 233, 234, 240, 243, 249, 251, 252, 257, 277, 314, 417, 563, 564, 565, 584.
 — und Berger 122, 123, 138, 141, 142, 143, 145, 154, 161, 164, 190, 191, 198, 199, 201, 217, 218, 246, 251, 295, 323.
 — Dietrich, Friedberger und Pick 563.
 — Dietrich und Pick 563.
 — Friedberger und Pick 563.
 — und Kirschner, L. 587.
 — und Moldovan 79, 83, 139, 147, 148, 154, 169, 170, 175, 249, 250, 252.
 — und Pick, R. 79, 157, 158, 160, 161, 162, 167, 168, 173, 174, 176, 208, 233, 234, 252, 535, 539, 563, 564, 565, 584, 587.
 — und Raubitschek 171.
 — und Ruß 88, 96, 101, 111, 120, 147, 149, 154, 157, 161, 190, 191, 193, 195, 196, 323.
 — und Schnabel, A. 470, 535, 584, 587.
 — und Weinfurter 175, 236.
 Douma 725, 744.
- Doyen und Yamanouchi 713, 744.
 Dreesen 459.
 Drescher 617, 627, 630, 692.
 — Meyer, O. und Pfeiler 630.
 — und Pfeiler 618, 627, 628, 630, 631.
 Dresel E. G. 304, 313, 808, 852, 855, 859, 865, 867.
 — und Freund 323.
 Dreuw 843, 866.
 Dreyer und Schröder 158.
 Dreyfuß 92, 243, 438, 441, 442, 450, 451, 470, 755, 758, 783.
 Drigalski 536, 581, 721.
 Dubois 649, 685.
 Du Bois-Reymond, R. 838.
 Dudgeon 714, 715, 727, 728, 730, 731, 737, 739, 741, 750.
 Dudley 132, 133, 136, 258.
 — und Woodman 133.
 Dufour 452.
 Duhamel und Thieulin 258.
 Dujarric, de la Rivière 61, 64.
 Dumas 233.
 Dunbar 93.
 Dungere, v. 145, 146, 187, 192.
 Dünner 780, 783.
 Dupnich 92.
 Duran y Reinals, F. 170, 257, 258.
 Durand 86, 88.
 Dürck 40, 64, 465, 469, 470.
 Duteil 353, 387.
 Düttmann 822, 862, 865.
 Duval, Mathias 430, 470.
 Dwyer, J. G. 232, 273.
 Dziembowsky, v. 352, 360, 362, 388.
- Ebeling 591.
 Ebersson, F. 258.
 Ebstein 398, 399, 400, 470.
 Eccard 359.
 Eckstein 369, 388.
 Economo 17, 395, 396, 398, 399, 402, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 415, 416, 419, 421, 424, 426, 427, 428, 430, 431, 432, 433, 438, 442, 451, 452, 456, 459, 460, 462, 463, 465, 466, 467, 468, 470.
 Edelmann 38, 60, 64, 364, 386, 388, 659, 685.
 Edinger 424.
 Edington 53, 56, 64.
 Edlavitch, B. M. 258.
 Edmunds 177, 182, 183, 226, 258.
 Egan, Klemperer und Strisower 779, 783.
 Eggerth, H. A. 263, 377, 388.
 Eggleston 178.
 Eggstein, A. A. 229, 238, 262.
 — und Petersen 214, 217, 218.
- Ehrhardt 384.
 Ehrlich 30, 111, 121, 145, 226, 278, 384, 475, 585, 644, 711.
 — und Gonder 643, 685.
 — und Morelli 710.
 — und Morgenroth 484.
 Ehrmann und Stern 493, 527.
 Eichhorn 637, 650, 651, 656.
 — und Kelser 651, 685.
 Eichhorst 31, 40, 49, 64.
 Eigen 651, 685.
 Einecker 614, 640, 685.
 Einhorn 651.
 Eisenberg 145, 604, 608, 614, 685.
 Eisenbrey 134, 155, 159, 166, 185.
 Eisenlohr 439.
 Elfer 502, 503, 527.
 Elias, Herbert 29, 40, 64, 543, 587.
 — -Neubauer 503.
 — — -Porges 487.
 — — — und Salomon 504, 527.
 Elkeles, G. 417, 429, 548, 577, 578, 587, 781, 782.
 Ellermann 504.
 Elliot, Ch. H. 134, 258.
 Elsässer 634.
 — und Siebel 600, 633, 686.
 Elschning 363, 388.
 Elsesser, O. J. 220, 258.
 Elst, van der 604, 686.
 Elster 793, 829, 862, 866, 867.
 Emanuel 504, 506, 507, 517, 527.
 Embden, G. 64, 279, 319, 321.
 — Kalberlah und Engel 323.
 — und Laquer 323.
 — Schmitz und v. Euler 323.
 — — und Griesbach 323.
 Embleton 105, 106, 108, 109, 118, 158, 166, 180.
 Emmerich 40, 64, 617, 645.
 — und Loeb 617, 686.
 — und Scholl 380, 388.
 — und Zimmermann 380, 388.
 Engel, H. 323, 374, 388, 723, 744.
 — St. 865.
 Engler 620, 621, 686.
 Enke 781, 788.
 Enoch 621, 624, 659, 686.
 Enzephalitismerkblatt 470.
 Eppinger 222.
 Epstein 384, 536, 543, 544, 547, 553, 563, 566, 579, 595.
 — Emil 587.
 — und Morawetz 543, 547, 551, 566, 588.
 — und Paul 521, 522, 527.
 — und Pribram 517, 527.
 — und Weil 579.
 Erb 424.

- Erdberg, v. 800, 801, 865.
 Erdheim 40, 64, 759.
 — und Schopper 783.
 Erlenmeyer 403.
 Es, van, und Schalk 125, 258.
 Escherich 719.
 Eskuchen, H. 93, 258.
 Esmarch 677.
 Etienne, G., und Richard 258.
 Euler, v. 288, 323.
 Eurich 621, 624, 639, 679, 686.
 Evans 32, 33, 64.
 Ewald 214, 215, 258.
 Ewins 225.
- Fabinyi 781, 783.
 Fahr 40, 64.
 Feinsinger 369, 388.
 Fairley 546, 584, 588.
 — N. Hamilton 535, 536, 584.
 Falk und Siebenrock 588.
 Falls, F. H. 170, 183, 258.
 Falta 356.
 Faludi 111.
 Fantl und Willheim 845, 866.
 Faßbender 412, 470.
 Fävero 686.
 Fedeli 398.
 Federschmidt 29, 43, 64.
 Feer, E. 366, 388.
 Fehleisen 379, 426, 470.
 Fejes 13, 61, 64, 770, 783.
 Felix, A. 353, 393, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 545, 547, 548, 550, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 574, 575, 577, 578, 579, 580, 582, 583, 584, 585, 588, 594, 595, 699, 712, 721, 723, 765, 766, 783, 790.
 — und Mitzenmacher 555, 561, 588.
 — Öttinger und Weil 567.
 — und Weil 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 577, 578, 579, 580, 582, 583, 584, 585.
 — — und Mitzenmacher 561.
 — und Zlocisti 579.
 Fellner, B. 113, 114, 115, 258, 378, 760, 788.
 Fendel 463, 470.
 Fenyyessy und Freund 78, 101, 154, 157, 158, 161, 162, 212, 227, 258.
 Ferreyrollers 205, 258.
 Fettermann, J. 260.
 Fex, J. 258.
 Ficai 547, 548, 588.
 Ficker 209, 581, 582, 601, 686.
 Fievez, J. 258.
 Finger 306, 551, 568, 765, 767, 785.
 — A. 585.
- Finger und Kollert, V. 537, 568, 588.
 — E. 258.
 — J. 323.
 Finizio 84.
 Fink 124, 132.
 — E. B. 258.
 Finzi, G. 258.
 Firket 68.
 Fischbein 715, 744.
 Fischer 30, 130, 167, 168, 270, 359, 388, 676, 677, 678, 679, 680, 686.
 Fischer-Defoy 811, 865.
 — und Dold 778, 783.
 — A. 793, 794, 865.
 — A. W. 29, 35, 42, 45, 64.
 — B. 24, 27, 40, 64.
 — C. E. M. 60, 64.
 — E. 518.
 — G. und Kantor 258.
 Fischera 384.
 Fiscoeder 601, 602, 606, 608, 621, 623, 625, 631, 686.
 Fisher 95.
 — E. 258.
 Fitch 617, 686, 690.
 Flandin 88, 89.
 Flatow 215.
 Flatzek, A. 541, 588.
 Flaumenhaft 648, 684.
 Fleckseder 293, 323, 353, 377, 388, 578, 588.
 Fleig 83.
 — Ch. 258.
 Fleischmann 24, 64, 496, 527.
 — und Michaelis 486.
 Fleisher 166.
 — und Arnstein 258.
 — Hall und Arnstein 258.
 Fleishner 105, 108, 109, 117.
 Flemming 686.
 Flesch 846, 866.
 Fletscher, W. M. 279, 319, 323.
 — und Hopkins 323.
 — und Mc. Phedran 384.
 Fleury 632, 689.
 — L'Héritier und Tributout 633.
 — und Tributout 633.
 Flinzer 714, 731, 733, 735, 744.
 Flood 85, 256.
 — und Coca 93.
 Floris 686.
 Florschütz 29, 64.
 Flüge 613, 768, 783, 824, 825, 866.
 Flusser 32, 64.
 Foda 40, 64.
 Fonio 762, 783.
 Foord, A. G. 258.
 Forel, A. 809, 865.
 Fornet und Schereschewsky 487, 527.
 Forssmann, J. 79, 165, 166, 168, 169, 171, 172, 174, 175, 183, 208, 249, 251, 258, 283, 546, 580.
 Forssmann und Fex 258.
 — und Hintze 161, 252.
 Forßner 464.
 — und Sjövall 465, 470.
 Forster 421, 441, 442, 470, 611, 626.
 Fortineau 645, 686.
 — und Charles 645, 686.
 — Rappin und Soubrane 744.
 Foth 30, 68, 603, 604, 620, 621, 686.
 — Jaenisch und Schubert 621.
 — Pfeiler und Scheyer 620.
 — und Schubert 621, 681, 686.
 Fouassier 708, 749.
 Fox, H. und Fisher 95, 258.
 Francioni 89.
 Francke 598, 600, 624, 687.
 — und Profé 618, 624, 687.
 Fränkel 377, 378, 639, 687, 712, 744, 762, 765, 779.
 — Brieger und Wassermann 332.
 — E. 783.
 — Ernst 20, 64.
 — Eugen 20, 22, 64, 277, 388, 551, 580, 706.
 — Manfred 388.
 Frankl und Wengraf 756, 759, 783.
 Franzen und Braun 707, 744.
 Freemann, J. 93, 95, 259.
 Frégonneau 704, 744.
 Freud 470.
 Freund 78, 100, 154, 157, 158, 161, 162, 212, 227, 258.
 — und Gottlieb 323.
 — und Grafe 323.
 — und Kaminer 217, 382.
 — H. 82, 259, 290, 291, 302, 303, 313, 323, 335, 360, 388.
 — J. 259.
 — R. 388.
 Frey, E. 31, 57, 64.
 — K. 29, 31, 43, 58, 64.
 — W. 64, 259.
 Freyschlag 463, 471.
 Fried 106.
 Friedberger, E. 12, 13, 15, 42, 47, 51, 61, 64, 73, 101, 105, 106, 110, 115, 138, 139, 142, 143, 144, 147, 155, 156, 160, 163, 167, 175, 184, 189, 194, 196, 197, 202, 212, 214, 218, 231, 232, 234, 235, 238, 240, 243, 245, 251, 259, 273, 323, 357, 367, 388, 425, 535, 536, 546, 562, 563, 564, 577, 584, 588, 754, 755, 759, 766, 783.
 — und Collier 167, 259.
 — Dietrich, Dörr und Pick 563.

- Friedberger, Doerr und Pick 563.
 — und Hartoch 205.
 — und Hjelt 163, 164, 198.
 — und Jarré 88, 149, 195, 259.
 — und Joachimoglu 234, 235, 552, 557, 588, 589, 744.
 — und Konitzer 20, 49, 51, 64, 235, 241, 259, 471.
 — und Kumagai 235.
 — und Loewit 234, 235.
 — und Matsuda 323, 644.
 — und Mita 105, 232.
 — und Oschikawa 173, 174, 259.
 — und Pfeiffer 700, 744, 762, 783.
 — und Putter 241, 259.
 — und van der Reis 557, 569.
 — und Roßberger 577.
 — und Schiff, E. 588, 589.
 — — und Moore 144, 259.
 — und Simmel 202.
 — und Suto 167, 168, 259.
 — und Tsuneoka 234.
 Friedemann, Ulr. 24, 64, 138, 139, 151, 160, 167, 174, 214, 370, 371, 388, 481, 482, 487, 516, 518, 527, 547, 779, 789.
 — und Gins 773, 783.
 — und Schönfeld 214, 233.
 — und Steinbock 780, 784.
 Friedländer 359, 389, 714, 718.
 — und Eccard 359.
 — und Runnels 92.
 — W. 363.
 Friedrich, v. 391, 778, 784.
 Fris-Moller 29, 43, 64.
 Frisch 767, 784.
 Fritzsche 65.
 Fröhlich 378, 635, 687.
 Fröhner-Zwick 687.
 Fromme 3, 10, 21, 22, 64, 715, 744.
 Frosch 47.
 — und Bierbaum 64.
 Frost 70.
 Fry und Lundy 23, 65.
 Fuchs 547, 566, 567, 572, 574, 581, 589, 718, 744.
 — Otto, Dietrich, Schürer und Stern 567.
 Fühner 225.
 Fukuda 615, 687.
 Fukuhara, Y. und Ando 167, 259.
 Fuld 471.
 Funke 31, 65.
 Fürbringer 400, 402, 403, 439, 440, 471.
 Fürst, Th. 10, 22, 65, 292, 296, 323, 481, 527, 553, 576, 589, 594, 649, 687, 761, 780, 784.
 Fürth, O. v. 279, 289, 319, 320, 323, 543, 589.
 Futaki 303, 324, 601, 602, 645.
 Gabritschewsky 289, 324.
 Gaffky 754.
 Gaetgens, W. 259, 541, 589.
 Galambos 378, 778, 784.
 Galli-Valerio 20, 24, 65.
 Galup, J. 205, 206, 259.
 Gamaleia 106, 116, 346, 389.
 Gambaroff 384.
 Gangitano 747.
 Ganser 421.
 Garrel 93.
 Gärtner 636, 665, 687.
 — und Dammann 681, 682, 687.
 Gaspari, de 630, 687.
 — Schütz und Pfeiler 630.
 Gates 13, 14, 23, 61, 68, 416, 473.
 Gay, E. P. 259, 488, 508.
 — und Klein 486.
 — und Robertson 133, 134.
 — und Rusk 145.
 — und Southard 706, 744.
 — und Stone 152.
 Gayet 431, 471.
 Gebb 219.
 Geertruyden, M. v. 243, 274.
 Gegenbauer 665, 666, 673, 674, 675, 687, 688, 693.
 — und Reichel 673, 674, 675, 687.
 Gélât, M. 274.
 Gelpke 93, 439, 471.
 Gengou 476, 487, 527, 631, 684, 743.
 — und Bordet 632.
 Genzel 471.
 Georgi, W. 103, 167, 168, 174, 259, 508, 510, 515, 516, 519, 521, 526, 530, 543, 544.
 — und Seitz 167, 259.
 Geppert 612.
 Gerdon, C. 84, 88, 260.
 Gergely, Josef 534, 536, 537, 539, 545, 547, 550, 572, 574, 589, 766, 784.
 Gerlach 654, 687.
 Gerlier 431.
 Gerloczy, v. und Vas 775, 784.
 German, W. M. 242, 267.
 Geronne 423, 442, 456, 457, 471.
 Gerson, A. 797, 865.
 Gerstenberger, H. und Davis 95, 260.
 Gerstmann 438, 450, 471.
 Géry, L. 261.
 Ghedini und Brescia 31, 65.
 Ghon, A. 40, 65, 589, 766, 784.
 — und Roman 548, 589, 779, 784.
 Gibson 14, 122, 123.
 — Graeme, Bowman und Connor 65.
 Gieszczykiewitz, M. 541, 589.
 Gildemeister 591, 760, 761, 782.
 — und Baerthlein 722, 744, 784.
 — und Seiffert 306, 316, 324.
 — und Woithe 541.
 Gillmann 383, 388.
 Ginns 33, 36, 43, 65, 577, 772, 773, 774, 783, 784.
 — und Seligmann 577, 589.
 Gintl, v. 614.
 — und Rambouzek 614, 687.
 — Schottelius und Rambouzek 614.
 Girons, St. s. St.
 Glage 624, 633, 635, 659, 669, 687, 598, 600.
 Glaser und Hachla 731, 732, 734, 736, 740, 745.
 Glæbner 123.
 Glaus und Fritzsche 38, 65.
 Gleim 731.
 Glenn 707, 731, 732, 734, 745.
 Gley, E. 260.
 Glinski, v. 765, 784.
 Glücksmann 615.
 — und Gobbi 615, 687.
 Glynn 621, 624.
 — und Lewis 621, 624, 687.
 Gnauck-Kühne 800, 801, 865.
 Gobbi 615, 687.
 — und Glücksmann 615.
 Goebel 727, 728, 730, 745.
 Gobert 205.
 Goedel 24, 40, 65.
 Goldscheider, H. 277, 319, 324.
 Goldschmidt 40, 65.
 Gonder 643, 685.
 Gonzenbach, v. 610, 621, 660, 687.
 — und Nemura 324.
 Goodale 93.
 Goormaghtigh und Deheegher 217.
 Gordon 149.
 Gorini 681.
 Gorn 300, 324, 359, 389.
 Goronwy 66.
 Goß 496, 527.
 Gotch und Whittingham 26, 65.
 Gotschlich, E. 41, 42, 44, 65, 589, 762, 764.
 — Schürmann und Bloch 589.
 Gottlieb 93, 323.
 Gottstein 617, 687, 793.
 — -Martius-Strümpell 427.
 — und Tugendreich 820, 841, 865.
 Götzl 29, 65.
 Govaerts, P. 260.

- Gowers 447.
 Graaz 425, 471.
 Grabert 625, 687.
 — und Pfeiler 625.
 — Wulff und Pfeiler 625.
 Grabisch 29, 65.
 Graf 643, 687.
 Grafe 323.
 — und Freund 290.
 Graff 382, 389.
 Gram 615.
 Graeme 65.
 Grandes 356.
 Granucci 260, 629, 687.
 Graßberger 611, 687.
 Graßmann 31, 34, 35, 52, 65.
 Grätz 2, 3, 22, 24, 27, 30, 65, 488.
 Grau 34, 36, 65, 354, 389.
 Graul 634, 653, 687.
 Grawitz 426, 471.
 Greenwood 49, 65.
 Greif 642, 687.
 Grenz 463.
 Greve 600, 687.
 Griesbach 323.
 Grieshammer, W. 290, 393.
 — und Hartmann 293.
 Griffith 63.
 Grober 449, 780, 784.
 Gröer, F. v. 277, 324, 335, 367, 377, 389.
 Groot 711, 712, 745.
 Groß 459, 777, 784.
 — und Volk 481.
 Grosz 455, 471.
 — und Pappenheim 471.
 — und Volk 527.
 Grote 372, 389.
 Grotjahn, A. 792, 793, 810, 865.
 — und Kaup 865.
 Growe 22.
 Gruber, M. v. 24, 43, 467, 471, 577, 578, 579, 580, 677, 822, 858, 866, 867.
 — und Futaki 303, 324, 601, 602, 645.
 — und Kaden 471.
 — und Kraus 475.
 — und Schädel 20, 34, 36, 40, 65.
 — Widal 577, 578, 579, 580.
 Gruhle 841, 866.
 Grünbaum 760, 782.
 Grünwald 463.
 Gruschka, Th. 561, 589.
 Grütz, O. 542, 544, 545, 589.
 Gruzewka, Z. 234, 236, 262.
 Grysez, V. und Auguste 546, 548, 589.
 — und Bernard 89.
 — und Dupnich 92.
 Gsell 644, 688.
 Guarnieri 774.
 Guerrini 341.
 Guggenheim, M. 193, 223, 224, 225, 226.
 Günz 58, 65.
 Gurd, F. B. 260.
 — und Roberts 177.
 Gutfeld, F. v. 167, 266, 270, 547, 589.
 Guth, F. 34, 36, 43, 65, 168, 260.
 — und Edington 53, 56.
 Güth 844.
 Gutmann, R. A. und Porak 87, 93, 260.
 Gutsche 260.
 Guttmann 472.
 György, P. 274.
 Habetin, P. 134, 260.
 Hachla 731, 732, 734, 736, 740, 745.
 Hadwen, S. und Bruce 260.
 Haffner 634, 688.
 — Schmitt und Kopp 634.
 Hage 778, 784.
 Hagemann 388.
 Hahn, M. 276.
 — und Manchot 826, 866.
 — und Skramlik 260.
 Hailer, E. 260, 673, 674, 688.
 Haim 719, 720, 728, 745.
 Halban 130.
 Hall 29, 65, 258, 447, 471, 646, 688.
 — und Arnstein 166.
 Haltenhoff 431.
 Hamburger 109, 137, 145, 387, 583, 779, 780, 782, 784.
 — und Balint 30, 65.
 — und Bauch 537, 540, 546, 573, 583, 589.
 — und Moro 89.
 — und Pollack 202.
 — Schelenz und Elkeles 781.
 — und Schey 202.
 — und Toyokufu 110.
 — F. 157, 158, 260, 331.
 — H. J. 289.
 — R. 589.
 Hamdi, H. 564, 589.
 Hamilton 584.
 — -Fairley 584.
 Hamm 260.
 Hammarsten 135.
 Hammerschlag 816.
 Hanauer 826, 866.
 Haendel 86.
 — und Steffenhagen 488.
 Handmann 777, 784.
 Handovsky und Pick 324.
 Hanke 225, 226, 745.
 — und Kößler 260.
 — und Tertsch 718, 731, 736, 738, 740, 745, 748, 749.
 Hannemann 51, 65.
 Hanzlik, P. J. 128, 262.
 — und Fettermann 260.
 Hanzlick, P. J. und Karsner 126, 246, 260.
 Harbitz 40, 65, 471.
 Hardy 524.
 Hári, P. 271.
 Harkavy und Hunter 26, 65.
 Harry 31, 65.
 Hart 27, 38, 65, 459, 471.
 — C. 389.
 — L. 356.
 Hartleb 617.
 — und Stutzer 617, 688.
 Hartley 120, 121, 122, 128, 131, 132, 133, 138, 140, 145, 148, 161, 186, 192, 193, 195, 201, 251, 257.
 Hartmann 293, 347, 393, 767, 784.
 Hartoch 205.
 — und Sirensky 352, 389.
 Hartzell, T. B. 185, 254.
 Harvier 416, 472.
 Hasenbein 364, 389.
 Hashimoto, M. 179, 184, 188, 222, 227, 260, 346, 391.
 — und Pick 183, 227.
 Hassel 214, 235, 364, 389.
 Hauptmann 215.
 Hauser, G. 552, 563, 589, 700, 701, 702, 704, 709, 718, 741, 745.
 Häusler 615.
 Häubler 688.
 Hausmann, W. 535, 563, 584, 591.
 — und Landsteiner 563, 584.
 Havas 653, 688.
 Hecht 488, 491, 493, 527, 528.
 Hecht, A. 260.
 — H. 260.
 Heckmann 260.
 Heffter 634, 688.
 Heider 610.
 Heile 714, 745.
 Heilner 135, 361, 389.
 — und Petri 215.
 Heim 603, 617, 619, 688, 703, 704, 706, 745.
 — und Boehncke 702, 703.
 Heine 464, 717, 745.
 — -Medin 464.
 Heinemann 613, 688.
 Heinrich, v. 202.
 Hektoen, L. 261.
 Helmholtz 432.
 Hempl, H. 261.
 — und Reymann 157, 159.
 Henderson und Loewi 303, 321, 324.
 — -Smith 158, 162.
 Henri 495, 609, 611, 688.
 Henschen und Reenstierna 727, 728, 729, 745.
 Henyer 452, 471.
 Heran 83.
 — und St. Girons 93.

- Herelle, d' 544.
 — und G ry 261.
 Héricourt und Richet 382, 389.
 Héritier, L' 632, 688.
 — Fleury und Tribout 632, 688.
 Hermann und Perutz 503, 504, 528.
 Hermitte, L' 441, 452, 471.
 Herschmann 758, 790.
 Herter und ten Broeck 707, 745.
 Herzheimer 423, 465, 471.
 Herz, A. 348, 375, 389, 391.
 Herzfeld, E. 366, 389.
 — und Klinger 136, 137, 155, 159, 162, 261, 482, 487, 494, 495, 518, 519, 528.
 Herzog, G. 20, 21, 26, 65, 640, 688.
 Heß 463, 471, 602, 634, 688.
 — und M ller 225.
 Hesse 493, 528, 769, 774, 784.
 Hetsch 700, 702, 746.
 Heubner 401, 443, 471.
 Hever und Lucksch 781, 784.
 Heyde, v. d. 173, 713, 745.
 Heyn 43, 65.
 Heyrowsky 607.
 Hicks 727, 728, 731, 736, 738, 740, 745.
 Hildebrandt 34, 36, 38, 65, 425, 426, 471.
 Hildebrandt und Trempel 425.
 Hildesheim, Albrecht v. 431.
 Hilgermann 417, 459, 613.
 — und Arnoldi 539, 589.
 — und Lauxen 459.
 — — Shaw 471.
 — und Marmann 672, 674, 675, 681, 688.
 Hilgers 716, 745, 776, 784.
 Hill 279, 319, 320.
 Hillenberg 589.
 Himmelsto  688.
 Hintze 161, 252, 488.
 Hinz 324.
 Hirano 261.
 Hirsch 397, 401, 409, 471, 481, 526, 754, 761, 780, 784.
 — und Langenstraß 210.
 — Albert 435, 471.
 — Heidelberg 422.
 — -Bonn und Simons 422.
 — P. 136, 145, 208, 209, 210, 212, 213, 217, 249, 261.
 Hirschbruch 62, 65.
 Hirschfeld 18.
 — und Klinger 232, 234, 239, 242, 261, 508, 510, 511, 512, 516, 528.
 Hisanobu, K. 188, 261.
 Hitze 863, 867.
 Hitzenberger 407.
 Hjelt 163, 164, 198.
 Hodel 372, 389.
 Hodenpyl 389.
 Hofbauer 381.
 Hofer 119.
 Hofer, P. A. 90, 91, 267.
 Hoffmann 530, 629, 688, 781.
 — und Keuper 29, 58, 65.
 — E. 361, 389.
 H gler 421, 471.
 Hohlweg 28, 29, 65, 371, 389.
 Hollande, A. Ch. 124, 261.
 Hollborn 620.
 Holler, Gottfr. 87, 261, 377, 379, 389.
 Holmes 225, 688.
 Holth 719, 745.
 Holthusen 463.
 — -Hopmann 463, 471.
 Holtzhauer 628, 692.
 — Declich und Pfeiler 629.
 — und Pfeiler 629.
 Holtzmann 814, 865.
 Holzer 297, 326.
 Homén 418, 468, 471.
 Honigmann 404, 471.
 Hoogenhuijze, v. 60, 65.
 Hopkins 323.
 Hopmann 463.
 Hoppe 617, 688.
 — -Seyler 31, 65, 756, 760, 784.
 Horinschi, T. 543, 589.
 Hornemann 576.
 Horowitz 704, 722, 731, 732, 734, 736, 745.
 Hort und Penfold 105.
 Horvath, D. 535, 589.
 H b lin, v. 20, 21, 34, 36, 50, 65.
 H sternann 439, 441, 452, 456, 471.
 Hotzen 777, 784.
 Howard und Albert 65.
 — und Albrecht 34.
 Hoyton 383, 389.
 Hruska 606, 688.
 Hübener 770, 784.
 Huber 326.
 — und Blumenthal 375, 389.
 — und K bler 177.
 Hübner 724, 745.
 — und Glinski 765, 784.
 Hueschmann 4, 16, 17, 19, 20, 22, 65, 426, 471.
 Hulton, F. 271.
 Hundeshagen 20, 24, 65, 67.
 Huntemüller 758, 759, 785.
 Hunter 26, 65.
 Hueppe 48, 65, 446, 617, 784.
 — und Wood 617, 688.
 Hurwitz, S. H. 265.
 — und Meyer 123, 138, 261.
 — und Taussig 123, 138.
 Huster 337.
 Hutinel, Jean 548, 591.
 Hutyra und Manninger 647, 655, 688.
 — und Marek 650, 688.
 Huwald 722, 743.
 Ibrahim 444, 472.
 Ichikawa 377, 389.
 Influenza 65.
 Isaac 371, 389.
 Isabolinsky 614, 631, 644, 650, 689, 691.
 — und Patzewitsch 689.
 — und Smolian 614, 689.
 Ito 496, 528.
 Iwai, S. 261.
 Izar 508, 509.
 Jablous 136.
 Jacki 779, 785.
 Jacksch, v. 421, 439, 456, 471.
 — und Presser 378.
 — -Wartenhorst 471.
 Jackson 267.
 Jacob us 496, 528.
 Jacobitz 766, 780, 785.
 Jacobsthal 61, 66, 487, 496, 528.
 — und Kafka 504, 507, 528.
 Jacoby, Martin 554, 590, 709, 745.
 Jacquelin und Richet fils 95, 102, 261.
 Jadassohn 80, 101.
 Jaffé 20, 55, 66, 396, 418, 465, 466, 467, 468, 469, 471.
 — R. 590.
 — R. H. und Pribram 261.
 Jäger 720, 729.
 Jagic 506.
 Jahn 614, 689.
 Jaiser, A. 261.
 Jakob 368, 389.
 Jakobitz, E. 538, 540, 547, 573, 574, 590.
 Jakoby 288.
 — M. 324.
 Jancovesco, M. N. 87, 273.
 Janecke 434, 471.
 Jaenisch 604, 605, 621, 688.
 — Foth und Schubert 621.
 Jarisch 242.
 Jarmai 607, 619, 636, 689.
 — Sirk und Köhler 619.
 — Uémara, Sirk und Köhler 619.
 Jarr , H. 88, 149, 195, 259.
 Jaschke, v. 277, 292, 324.
 Jastrowitz 399, 471.
 Jeanselme 438, 472.
 Jefferys 745.
 Jehle 31, 66.
 Jellineck 31, 66.
 Jensen 261, 383, 389.
 Jenessen 381, 389, 853, 867.
 Jizuka 704, 740.
 Joachim 123, 158.

- Joachimoglu, G. 234, 235, 552, 557, **588**, **744**.
 Joannovics, G. **261**, 366, **389**.
 Jobling, W. 214, 217, 218, 230, 231.
 — und Peterson 212, 229, 230, 231, 238, 239, 242, 249, 251, **261**, **262**.
 — — und Eggstein 229, 238, **262**.
 Jochmann 1, 7.
 Joffroy 424, 716.
 Johannessen 381, **389**.
 John 53, **66**.
 Johne 603, 620.
 Johnsen 380.
 Jolowicz, E. 87, **262**.
 Joltrain, E. 87, 92, 197, **262**, **273**.
 Jones 146, 164, 707, **745**.
 — Walter 134.
 Jordan 177.
 — und Sharp 29, **66**.
 Joseph **63**, 110, 627, 648, 651, 653, 655, **693**.
 — und Rickmann 628.
 Jötten, K. W. **271**. 538, 553, 554, 555, **590**.
 Jousset 104, 105. **262**.
 Junack **689**.
 Jungmann, P. 332, 348, 375, 376, **391**.
 — und Max Kuczynski 574, **590**.
 Jürgens 576, **590**, 765, 767, 768, 771, 773, **785**.

 Kabeshima 760.
 Kaczynski 547, **590**.
 Kaden 471.
 Kafka, V. 504, 507, **528**, 552, **595**.
 Kahler **66**.
 Kaiserling 40.
 Kalberlah, G. **323**.
 Kalkbrenner 11.
 Kalle 781, **785**.
 Kallert 613, **689**.
 Kaminer 217, 382.
 Kammann 232.
 Karczag 356, **389**.
 Karell und Luksch 386, **389**.
 Karplus 432.
 Karsner, H. T. 126, 246, **260**.
 — und Eisenbrey 134.
 — und Hanzlik 128, **262**.
 Karvonen 508, **528**.
 Käsewurm 617, 620, **689**.
 Kashiwado 134.
 Kassowitz **389**, **391**.
 Kast 350, **389**.
 Kathe 775, 780, **785**.
 Kato, Y. 120, **262**.
 Kauffmann **324**, 359, **389**.
 — und Gorn 300.
 Kaup 477, 489, 490, 491, 492, 496, 497, **528**, **590**, 758, 759, **785**, 838, 851, **865**, **866**, **867**.
 Kayser-Petersen 29, 40, 43, **66**, **70**, 407, 409, **427**, **472**.
 Kaznelson, Paul 289, **324**, 319, **327**, 334, 349, **392**, 456, **472**.
 — und Lorant **324**.
 — und Thaller, v. 379.
 Keegan 12.
 Kelsor 651, **685**.
 Kemnitz 850, **866**.
 Kempner und Pollack **472**.
 Kendall und Walker **746**.
 Kercelli 662, **684**.
 Kernig 395.
 Kersten 757, **785**.
 Keuper 29, 58, **65**.
 KeyBer 233.
 Kickh 860, **867**.
 Kindborg 776, **785**.
 Kindermann 808, **865**.
 Kindler 774, **785**.
 Kinne 611, **684**.
 — und Bartlett 611.
 Kinnikutt 54.
 — und Binger **66**.
 Kinsella und Goronwy **66**.
 Kirchberg **528**.
 Kirchner 754, 755, 852.
 Kirkbride, M. B. **262**.
 Kirne **67**.
 Kirschbaum 234.
 Kirschberg 504, 507.
 Kirschner, L. **587**.
 Kirste **324**.
 Kirstein, Fritz 353, **389**, 578, **590**, 762, **785**.
 Kiß 485, 491, 493, **528**.
 Kißkalt 44, 55, 57, **66**, **746**, 752, **785**, 793.
 Kittsteiner 777, **785**.
 Kjaergaard 215.
 Klabe, R. **262**.
 Klaholt 775, **785**.
 Klausner 83, 503, 512, **528**, 543, **590**.
 Klebs 399, **472**.
 Klein 486.
 — A. 608.
 Kleinschmidt 130.
 Klemperer **66**, 383, **389**, 417, 779, **783**.
 — und Rosenthal **324**.
 — P. 20.
 Klempin 125.
 Klett 603, 620.
 Klewitz 24, **66**.
 Klieneberger, Carl 558, 563, **590**, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 715, 716, 717, 720, 724, 727, 729, 731, 740, 741, 742, **746**.
 — und Berthelot 731.
 Klimmer 648, 650, 667, **689**.
 Klinger 136, 137, 155, 159, 162, 232, 234, 239, 242, **261**, 482, 487, 494, 495, 508, 510, 511, 512, 516, 518, 519, **528**.
 Klingmüller 113, 361, 372, **389**.
 Klinkert, D. 189, **262**.
 Klodnitzky, N. 543, **590**.
 Kloninger 383, **391**.
 Klopstock, F. 113, **270**.
 Klose 713, **746**.
 Klumker 802, 806, 828, 842, **865**, **866**.
 Knauth 720, 728, 729, **746**.
 Knopf 757, **785**.
 Knöpfelmacher 30, **66**.
 Knorr, M. **325**.
 Koch 225, **389**, 475, 611, **689**.
 751, 754, 770, 771, 776, 780, **785**,
 — und Lippmann 771, **785**.
 — J. 663.
 — Robert 110, 111, 600.
 Köchlin, J. **266**.
 Kodama, K. 81, **262**, 602, 646, **689**.
 Köhler 111, **322**, 578, 618, 619, **689**.
 — Jarmai und Sirk 619.
 — — Uemara und Sirk 619.
 — und Sirk 619.
 — O. **590**.
 Köhlisch 760.
 — und Otto **785**.
 Kohlschütter 434, **472**.
 Köhne **689**.
 Kok **325**.
 Kolb 381, **389**.
 Kolebnikoff 612.
 — und Winogradeff 612.
 — Woronzoff und Winogradeff 612.
 Kolle, W. 24, **66**, 563, 565, 567, 778, **783**.
 — und Hetsch 700, 702, **746**.
 — und Schloßberger 366, 367, **389**, 545, 546, 547, 551, 563, 565, 567, 572, 574, — und Schloßberger, H. **590**.
 — und Stiner 49, 61, **528**.
 — Wassermann 306, 478, 597, 700, **746**.
 Kollert, V. 537, 568, **588**.
 — und Finger 568, 765, 767, **785**.
 Kolmer, J. A. 95, **262**, **271**.
 — und Matzumoto **262**.
 — und Moshage **263**.
 Koelsch 655, 661, 664, 679, 680, 683, **689**.
 König 43, **66**, 766.
 — Saehrendt und Bruns **785**.
 — — Hayo und Bruns **590**.
 Königer, H. **389**.

- Königsfeld 379, **389**.
 Konitzer, P. 12, 13, 20, 49, 51, **64**, 235, 241, **259**, **471**.
 Koopmann 40, **66**.
 Kopaczewski, W. 73, 189, 204, 206, 234, 236, 241, 249, **262**.
 — Arloing und Vauthey 206.
 — und Dold 241.
 — und Gruzewka 234, 236, **262**.
 — und Mutermilch 236, 240, **262**.
 — und Roffo, A. H. 205, **262**.
 — H. L. Roffo **262**.
 — und Vahram **262**.
 Köpchen 31, **66**.
 Kopp 634, 653, **694**.
 — Haffner und Schmitt 634.
 — und Schmitt 634.
 Korach 36, **66**.
 Korbsch 20, 22, **66**, 378, **389**.
 Korn 52, **66**.
 Kosakai, M. 146, 147, 148, 150, 152, 153, 190, 191, **256**.
 Kossel 20, 21, **66**, 854, **867**.
 — und Weiß 132.
 Kößler 93, 177, **260**.
 — und Hanke 225, 226.
 — J. H. **263**.
 — K. K. **263**.
 — Karl 221, 222, 225.
 Kotlowsky 377, **392**.
 Kowasaki 84.
 Krahelska, M. 572, **587**.
 Kral 710.
 Krambach 463, **472**.
 Kramer 764, 765, **785**.
 Krannhals 400, 403, 404, 407, 408, 422, **472**.
 Kraus 33, 47, **66**, 97, 159, 161, 176, 178, 185, 186, 332, 334, 349, **389**, **472**, 475, 651, 654, **691**, 703, 767, **785**.
 — und Beltrami 646, 648, 651, 654, **689**.
 — — Penna und Cuenza **689**.
 — und Graff 382, **389**.
 — und Hofer 119.
 — und Joachim 158.
 — und Kirschbaum 234.
 — und Levaditi 73.
 — und Mazza 377, **389**.
 — und Nadson 703.
 — R. 96, **66**, **263**, **267**, 307, 378.
 — und Mazza **325**.
 — und Kantor 20, **66**.
 Krause 105, 108, 109, 110, 111, 117, 118, 418, **472**.
 — und Baldwin 109, **263**.
 — und Embleton 109.
 Krebs **389**.
 Krehl 276, 347, 449, **472**.
 — und Matthes 322, 347, **389**.
 Kreibich 113, 288, 292, **325**.
 Kretz 8.
 Kreuscher, A. 543, 580, **590**.
 Kristensen 70.
 Kritchewsky, J. L. 169, **263**.
 — und Forßmann 167.
 Krogh, M. v. 182, 607.
 Krogus 711.
 Krompecher 116.
 Kronberger 60, **66**, 633, **689**.
 Kronecker 277.
 Kroner 34, 36, **66**.
 Krönig 612, 613.
 — und Paul 612, 613.
 Krüger 718, **746**.
 Kruif, P. H. de 86, 127, 163, 175, 183, 236, 237, 239, 240, 243, 244, 246, 247, 249, **263**.
 — und Eggerth **263**.
 — und German 242, **267**.
 — und Novy **266**, **267**.
 Kruse 12, 24, 42, 45, 61, 62, **66**, 542, 707, **746**, 777, 779, 781, **785**.
 — und Friedberger 61.
 Krusius, Römer und Gebb 219.
 Kubota 225.
 — und Nagayama 225.
 Kuczinski, Max H. 535, 546, 574, 584, **590**.
 — und Rudolf Jaffé **590**.
 Kuhn, Philalethes 423, **472**, 541, 581, **590**, 663, **694**.
 — und Ebeling **591**.
 — Gildemeister und Woithe **591**.
 — — Woithe 241, 515, 541, 581, **590**.
 Küll 381, **390**.
 Külz 769, 771, **785**.
 Kumagai 194, 235.
 — und Odaira 194.
 Kümmel, R. **263**.
 Kurita 47, **66**.
 Kurth 700, 701, **746**.
 Kusama 176, 198, 200, **264**, **265**.
 Küster 702, **746**.
 Küstner, H. 84, 85, 89, 92, **268**.
 Kyriazidis, C. 548, **591**.
 Kyrle 386, **390**.
 Labré und Hutinel 548.
 — Marcel und Jean Hutinel **591**.
 Lagerberg 611, **689**.
 Laidlaw 178, 180, 181, 182, 222, **257**, **322**.
 Lake 220.
 Lammert 628, **690**.
 Lampe 52, 56, **66**, 776, 780, **785**.
 Lampl 129, 251.
 — und Landsteiner 212, 238, **263**.
 Landé, Dora 813, **865**.
 Landerer 354.
 Landsteiner, K. 82, 99, 100, 105, 118, 129, 130, 131, 133, 136, 167, 168, 212, 238, **263**, 315, 477, 563, 584, 607.
 — und Barron 135, 136, **263**.
 — und Halban 130.
 — und Hausmann 535, 563, 584, **591**.
 — und Jablous 136.
 — und Jagic 506.
 — und Lampl 129, 251, **263**.
 — und Müller 481, 518, **528**.
 — — und Pözl **528**.
 — und Prásek 136.
 — und Stankovicz 487, **528**.
 Landry 439, 440, 464.
 Lang 717, **746**.
 Lange 213, 478, 480, 488, 504, 505, **528**, 618, 641, 677, **690**, 761, **785**.
 — und Rimpau 678, **690**.
 Langendorf 441, **472**.
 Langenstraß 145, 210.
 Langstein **746**, 833.
 — und Mayer 123.
 Laquer **323**.
 Laroche 92, 93.
 Larson, W. P. 84.
 — und Bell 156, 157, **263**, 730, **746**.
 Lartschneider 380, **390**.
 Latzel 31, **66**.
 Laubenheimer 642, 644, 677, **690**.
 Lauber 442, 447, **470**, 779, **785**.
 Lauenstein 607, **690**.
 — und Sirk 607.
 Lauffmann **690**.
 Laurent 46, **66**.
 Lauxen 459, 471.
 Lavergne, de 748.
 Laewen 653.
 Leake, H. W. **264**.
 Leaves from a medical book **263**.
 Lebailly 12, 61, **68**.
 Lederer 29, **66**.
 Ledingham, J. C. G. 123, 548, **591**.
 Lee, R. J. und Vincent **263**.
 Lehmann und Neumann 700, 701, 715, 718, 730, 731, 732, 734, 736, **746**.
 Leichtenstern 399, 400, 442, 467, **472**.
 — — Strümpell 442, 467.
 Leichtentritt 4, 7, 17, 20, 22, 30, 38, 52, **63**, **66**.
 Leimdörfer 62, **66**.

- Leiner 360, 378, 379, **393**, 423, 472.
 — Joshua 409.
 Leishman 23, **66**.
 Leitner 22, **66**.
 Lemcke 43, **66**.
 Lemoine 145.
 Lenhartz 716, **746**.
 Lentz, O. **591**, 605, 753, 761, 786.
 Lenz 46, 49, 62, **66**.
 Leoncini 629.
 Leoneanu 538, 539, 570, 580, **595**.
 — und Werner 580.
 Lepsky 189, **263**.
 Leschke, E. 12, 14, 60, 61, **66**, 184, **254**.
 Lesné und Dreyfus 92, 243.
 Lesser 496, 845, **866**.
 Leva 292, **325**.
 Levaditi 18, **73**, 493.
 — und Harvier 416, **472**.
 — und Yamanouchi 477, 481, 487, 496, **528**.
 Levin, J. 87, 109, 158, **263**.
 Levinthal 10, 11, 24, 34, **36**, **66**.
 Levy 617, **690**, 763, 765, 771, **786**.
 Lewandowski 419, 472.
 Lewin **390**, **690**.
 — C. 383, 384.
 — L. 639.
 Lewis 176, 186, 621, 624, **688**, 717, **749**.
 — und Glynn 621, 624, 625.
 — J. H. 121, **263**.
 — J. L. **263**.
 — Julian 152, 153, 154.
 — M. R. 165, **263**.
 Lewy 434.
 Leyden, v. und Bergell 381, **390**.
 — und Blumenthal 383.
 — und Guttman 472.
 Leyton und Sowton **263**.
 — A. und H. **263**.
 — A. S. und H. G. und Sowton 160, 176.
 Lieber 726, **746**.
 Liebermann, L. v. **264**, 287, 495, 496, **529**.
 Liebig 319.
 Liebmann und Celler 717, **746**.
 — und Schinz 38, **67**.
 Liebreich 331.
 Liefmann 487, 488.
 Liese 801, 802, **865**.
 Lieutard, P. **267**.
 Lignac **472**.
 Liguieres 97.
 Lima (s. a. Rocha) 580, 748.
 Lindbom **264**.
 Lindig, P. 277, 305, 306, 316, 317, 319, **325**, 330, 339, 341, 345, **390**.
 Lindner 109, **328**, 762, **786**.
 Lindstedt, F. **264**.
 Linossier und Lemoine 145.
 Linser, P. 362, **390**.
 Lippmann 771, **785**.
 Lipschütz 765, 766, **786**.
 Lisbonne, M. und L. Carrière **591**.
 Loeb 361, 364, **390**, **686**.
 — L. 186.
 Lochelongue 23, **67**.
 Löffler 107, **782**, 774, 776.
 Logau **749**.
 — und Lewis 717.
 Loghem, van 709, 710, 711, 712, 716, 740, **746**.
 — und van Loghem-Pouw **746**.
 — -Pouw 710.
 Logre 452, **472**.
 Löhlein 21, 38, **67**, 452.
 Löhr 297, **325**.
 Longcope, W. T. **264**.
 — -Boughton 185.
 — und Mackenzie **264**.
 — und Rackemann 86, 89, **264**.
 Lorant, J. St. **324**.
 Lorenz 767, 777, **786**.
 Loew 617, 778, 780, **783**, **786**.
 — und Emmerich 617.
 Löwe 18, 208, 218, 416, 420, **472**.
 — und Strauss **472**.
 Löwenfeld 21, 38, **67**.
 — und Pulay 361, **390**.
 Loewenhardt 4, 6, 7, 20, 25, 50, **67**, 534, 547, 562, 578, 583.
 — Felix E. K. **591**.
 Löwenstein 24, 26, **67**, 104, 109, 111, 114, 359, **390**.
 — und Busson 111, 121.
 — und Pickert 114, 115, 116.
 Löwenthal 20, 21, 22, **67**, 417, 751, **786**.
 Loewi, O. 303, 321, **324**, **325**.
 Loewit, M. 184, 234, 235, 239, 240, **264**.
 — -Bayer 73, 115, 126, 143, 155, 233.
 Löwy 98, 351, 355, **390**, 377, 535, 539, 557, 563, 572, 584, 765, 766, 769, 771, 781, **786**.
 Loewy, Lucksch und Wilhelm **390**.
 — und Richter 350.
 — Otto **591**.
 Lubarsch 21, 38, 39, **67**, 417, **746**.
 Lubliner, R. 86, **264**, **390**.
 Lucke 20.
 — Wight und Kirne **67**.
 Lucksch 378, 386, **390**, **389**, 465, 781, **784**, **786**.
 Lucksch und Löwy 377.
 — und Wilhelm 377.
 Lüdtke 293, 332, **334**, 349, 350, 353, 379, **390**.
 Luithlen 314, 318, **325**, 334, 363, 364, 367, 387, **390**.
 Lumière, A. und Chevrotier **264**.
 — und Couturier 83, **264**.
 Lundie **65**.
 Lundy 23.
 Lunkenbein 383, 384, **390**.
 Lüpke 603.
 Lurà 194.
 — und Pestalozza 205, **264**.
 Luridiana, P. **264**.
 Lütje 601, 615, 616, 623, 624, 635, 659, 663, **690**.
 — und Mießner 615, 616, 624, 625, 635.
 — Zwick und Mießner 615.
 Luto, R. **259**.
 Luzzatto, R. **264**.
 — und Rietti **472**.
 Lyth **67**.
 Maag **692**.
 Mac Callum 39, **67**.
 Macdonald 20.
 — und Lyth **67**.
 Mac Fadyean 603.
 Mac Farland 617, **686**.
 Mac Junkin 109, 119.
 — und A. Frank **262**.
 Mackenzie 89, 92, 93.
 — und Leake **264**.
 — G. M. **264**.
 Mac Kenzie **527**.
 Mac Laughlin **67**.
 Mac Neil **266**.
 Mac Nab 718, **747**.
 Mac Nalty 407.
 Mac Weeney 24, **67**, 727, **750**.
 Maccone 723, **746**.
 Macht **226**, **253**, 360, **390**.
 Madinaveitia, J. **264**.
 Madsen 157, 158, 162, 293, **326**.
 — und Walbum 158.
 Mager 20, 52, **67**.
 Magnus 148, 149.
 — -Levy 415, 757, **786**.
 Mahlo 20, **67**.
 Mahnert, A. **264**.
 Maier 795, 799, **865**.
 Maixner und Decastello 352, **390**.
 Major 188.
 Malley und Richey 87.
 Malm 640, **690**.
 Manalang 70.
 Manchot 826, **866**.
 Mandel 725, **747**.
 Mandelbaum 2, 5, 24, 27, 42, **67**, 482, 496, **528**, **529**, 728.

- Manninger 647, 655, 688.
 Manoiloff 496, 502, 503, 529.
 Manteuffel 17, 417, 472.
 Manwaring 151, 154, 157, 159,
 163, 178, 186, 188, 243,
 264, 485, 529.
 — und Crowe 183, 264.
 — und Kusama 176, 198, 200,
 264, 265.
 — — und Crowe 265.
 — Meinard und Denhart 265.
 — — und Kusama 264.
 — und Oppenheimer 227, 265.
 Marasin 690.
 Marchand 34, 38, 54, 67, 318,
 325.
 — J. L. 265.
 Marchelli 724, 731, 737, 739,
 741, 743.
 Marchoux und Salimbeni 598.
 Marcovich 767, 786.
 Marcovici 31, 43, 52, 67, 377,
 390.
 Marcure 850, 866.
 Marek 377, 392, 580, 650, 688.
 — Reichenstein 580.
 Marfan und le Play 89.
 Margolis 770, 786.
 Marie, P. L. 138, 265.
 — A. und Tiffeneau 104.
 Marinesco 438, 450, 464, 472.
 Mark 690.
 Markley 87, 102.
 — A. J. 265.
 Markoff 609, 690.
 Markus 634, 690.
 Marmann 672, 674, 675, 681,
 688, 779, 786.
 Marrasini 601.
 Marsiglia 714, 747.
 Märtens 453.
 Martin 20, 22, 32, 486, 488.
 — L. 265.
 Martini 67, 551, 567, 755, 763,
 767, 768, 769, 771, 786.
 — E. 591.
 Martius 427.
 Marx 653, 690.
 Marxer, A. 125, 265, 436, 606,
 647, 648, 690.
 Maslakowetz und Liebermann
 496, 529.
 Massary 441, 442, 472.
 Massini, R. 118, 128, 130, 141,
 176, 186, 192, 194, 196,
 265.
 — und Brack 193.
 Masuda 644.
 Materna und Penecke 20, 21,
 22, 67.
 Matsui 646, 690.
 Matsumura 104, 105.
 Mattauscheck 336, 391.
 Matthes 111, 276, 322, 332,
 341, 347, 389, 390, 456,
 458, 459, 472, 777, 786.
 Matthias 840, 866.
 — und Blohmke 640, 690.
 Matthiasson 33, 67.
 Mattiesen 381, 390.
 Mattko 352, 390.
 Matsumoto, M. 262.
 Mauriac, P. und Moureau 265.
 Mauthner 398, 399, 406, 431,
 472.
 Mautner, H. 202, 227, 265,
 543, 591.
 — und E. P. Pick 178, 179,
 180, 183, 186, 189, 194.
 Mayer 67, 123, 360, 473, 725,
 747, 778, 786.
 — und Berliner 55.
 — A. 341, 344, 362, 390.
 — und Linser 390.
 — E. 265.
 — M. 591.
 Mayerhofer und Reuß 786.
 Maymone 727, 728, 747.
 Mayr 276, 325.
 Mayrhofer 325, 690.
 Mazza, S. 325, 377, 389.
 Medical Research Committee
 68.
 Medical Science 747.
 Medin 464.
 Meier 477, 480, 485, 496, 503,
 504, 530.
 Meigs, G. L. 265.
 Meinard 264, 265.
 Meinicke 513, 514, 515, 519,
 520, 522, 529, 543, 544,
 578, 591.
 — und Sachs-Georgi 508, 510,
 515, 516, 519.
 Meirowsky 493, 529.
 Meldorf 719, 747.
 Meleney, H. E. 265.
 Mellanby und Thwort 225.
 Melland 409, 423, 472.
 Mendez 653.
 Menezes 215.
 Menk, W. 325.
 Menzer 752, 786.
 Merck 653.
 Mergelsberg, O. 87, 265.
 Merres 614, 690.
 Merten 542.
 Messerschmidt, Th. 4, 6, 20,
 22, 23, 28, 44, 67, 265, 541,
 591.
 — Hundeshagen und Scheer
 67.
 Metschnikoff 104, 165, 705,
 709, 711, 719, 720, 721,
 722, 724, 747.
 — und Roux 475, 529.
 Mewes 472.
 Meyer 32, 123, 138, 214, 359,
 438, 463, 472, 605, 621,
 690.
 — und Shaw 105, 108, 109,
 117.
 Meyer, F. 67, 377, 378, 390.
 — und Bernhardt 67.
 Meyer, K. 125, 130, 131, 379.
 — K. F. 261.
 — und Christiansen 265.
 — Hurwitz und Taußig 265.
 — O. 630.
 — Pfeiler und Drescher 630.
 — S. 367, 390.
 — W. 634.
 Meyerhof, Max 558, 563, 591,
 699, 700, 702, 704, 747.
 Meyerhofer 644.
 — und v. Reuß 780.
 Meyerhoff 564.
 Michaelis 20, 486, 487, 496,
 529.
 — L. 67, 583.
 — Wolfgang 581, 591.
 Micheli 24, 67.
 Mießner 615, 616, 624, 625,
 633, 635, 659, 660, 690.
 — und Lange 677, 690.
 — und Lütje 601, 615, 616,
 623, 624, 635, 659, 662, 690.
 — Zwick und Lütje 615.
 Milian, G. 83, 86, 265.
 Miloslavich 20, 22, 31, 38, 40,
 67.
 Miranda, Valle 709, 750.
 Misch, W. 138, 233, 265.
 Mita 105, 106, 232.
 Mittasch 427, 438, 465, 466,
 467, 472.
 Mitter 604.
 Mitterstiller 22, 67.
 Mitzenmacher, F. 555, 561,
 588, 595.
 — und Felix 561.
 — Weil und Felix 561.
 Mitzmain 663, 690.
 Miyagawa, J. 265.
 Modrakowski 222.
 — und Orator 355, 390.
 Moegle 674, 690.
 Mohleivith, Ch. 274.
 Mohler 648.
 Mokrzecki 641, 691.
 Moldovan 79, 83, 86, 115, 139,
 147, 148, 154, 163, 169,
 170, 175, 243, 249, 250,
 252, 762.
 Molitor 537, 563, 575, 595.
 — und Weltmann 563.
 Moll 123, 354, 390, 495.
 — L. 123.
 Möller, Lotte 29, 814, 865.
 Möllers 59, 67, 563, 584, 753,
 786.
 — Ritz und Wolff 563.
 — Schloßberger und Wolf
 584.
 — B. und G. Wolff 535, 563,
 584, 591, 768, 786.
 Mollet 662, 691.
 Montel, L. R. 266.

- Monziols 534, 547, 548, 587.
 — und Collignon 539, 591.
 Moog 348, 374, 390.
 Moore, H. F. 139, 144, 259, 269.
 Morawetz, Gustav 543, 547, 551, 566, 588.
 — und Epstein 566.
 Morawitz 354.
 Morelli 710.
 Morena 92.
 Moreschi 12, 61, 67, 486, 488.
 Morgenroth 484, 615, 644.
 — und Bieling 167.
 Morhof 380.
 Moritz 409, 421, 441, 442, 459, 472.
 Moro 89, 93, 434, 440.
 — E. 266.
 Mosetig-Morhof 380.
 Moshage, E. 263.
 Mosse 57, 67.
 Moszeik 442, 472.
 Mougeot, A. 205, 266.
 Moureau, M. 265.
 Möwes 442, 459.
 Much, H. 266, 294, 335, 361, 390, 727, 749.
 — und Soucek 591, 727, 747.
 Mühlens, P. 567, 578, 579.
 — und Menk 325.
 — Stojanoff, D. 541, 547, 550, 567, 572, 574, 578, 579, 591, 766, 786.
 Muir und Martin 486, 488.
 — und Wilson 21, 67.
 Mücke 541, 593.
 Müller 225, 341, 364, 349, 360, 390, 400, 481, 517, 528, 691, 696, 760, 764.
 — und Bessau 378.
 — und Pötzl 477.
 — und Weiß 362, 364, 390.
 — und Zalewsky 362, 372, 373, 390.
 — Ed. 31, 57, 67.
 — E. Fr. 22, 67, 289, 325, 342, 345, 364, 390.
 — F. 452.
 — Friedrich 405, 406, 472.
 — F. v. 29, 67.
 — H. v. 837, 866.
 — J. 446.
 K., und v. Bramann 642.
 — L. 325.
 — M. 609.
 — N. 643.
 — -Lyer 848, 866.
 — M. 608, 610, 727, 747.
 — Ottfr. 786.
 — P. Th. 41, 293, 325, 647, 747, 786.
 — R. 386, 390.
 — v. 360, 393.
 — und Leiner 377, 378, 379.
 — W. 118, 266, 325.
 Müllschitzky 660, 691.
 Munk 390.
 Munro 20, 67.
 Muscatello und Gangitano 747.
 Mutermilch, S. 233, 236, 240, 262.
 Mutsch 225.
 Nachmann, G. 266.
 Naef 421, 439, 447, 455, 457, 472.
 Nägeli 48, 102, 351.
 — und Rohrer 123.
 Nagayama, T. 225, 253, 266.
 Nassauer, M. 812, 813, 865.
 Nast, O. 325.
 Nathan 233, 234, 235.
 — E. 266.
 — M. 266.
 Nathorff, E. 593.
 Naumann 612, 613, 685.
 — und Croner 613.
 Nauwerck 40, 67, 400, 402, 403, 408, 422, 440, 472.
 — und Pfuhl 17.
 Neander 381, 390.
 Nedden, Zur, Stock und Brons 747.
 Nègre 387.
 — und Raynaud 353.
 Negrette 44, 67.
 Negroni 628, 691.
 — Belfanti, Schütz und Pfeiler 629.
 — Schütz und Pfeiler 629.
 Nehr Korn 759, 786.
 Neißer 101, 531, 637, 691, 843.
 — und Bruck 475, 476, 477, 483, 493, 516.
 — und Friedemann 506.
 — und Sachs 484, 486, 487.
 — -Wechsberg 572.
 — 866.
 — M. 289.
 Neßbitt 24, 67.
 Netter, A. 92, 96, 97, 138, 266, 398, 408, 409, 420, 431, 450, 451, 452, 456, 459, 473.
 — und Cosmovici 96, 266.
 — Köchlin und Salamier 266.
 — und Sainon 450.
 Neubauer 487, 503, 504, 527.
 Neuber, B. 568, 582, 592.
 — E. 292, 326.
 — Schürer und Stern 582.
 Neuda 456, 473.
 Neufeld 4, 10, 24, 48, 67, 112, 266, 289, 316, 326, 615, 617, 641, 691.
 — und Papamarku 20, 22, 61, 67.
 — und Schiemann 615, 644, 691.
 Neukirch, Paul 488, 529, 564, 592.
 Neumann 625, 692, 700, 701, 715, 718, 730, 731, 732, 734, 736, 746, 756, 787.
 — und Pfeiler 625.
 — R. O. 703.
 Neumark 541, 587, 613, 691.
 — E. und Gutfeld 266.
 Neumayer 372, 390.
 Neumeister 315, 326.
 Neustadt 368.
 — und Marcovici 377, 390.
 Neustadt 388.
 Neuwirth und Weil 52, 67.
 Neve 40, 67.
 Nevermann 669, 691.
 Neville 64.
 New South Wales 67.
 Newell 707, 748.
 Nickl 645, 691.
 Nicolas, E. 257.
 Nicolle, M. 103, 129, 186, 187, 266, 580.
 — und Césari 266.
 — und Comte 580, 592.
 — und Débains 266.
 — und Lebailly 12, 61, 68.
 Nieberle 600, 633, 635, 691.
 Niederhoff 521, 522, 529.
 Niemann 30, 68.
 — und Foth 30, 68.
 Niens 659, 691.
 Ninni 150.
 Nißl 468, 473.
 Nitta 650, 651, 691.
 Nocht 438, 612.
 — und Mayer 473.
 Noeggerath 820, 865.
 Noguchi 14, 493, 496, 529.
 Nolf 33, 155, 163, 180, 332, 354, 379, 390.
 — und Doerr 249.
 — Spehl, Colard und Firket 68.
 — und de Waele 354.
 Nona 464.
 — -Borna 464.
 Nonne 410, 421, 422, 423, 435, 440, 442, 444, 446, 447, 452, 456, 457, 463, 473.
 Noon 93.
 Nothnagel 432, 447.
 Novakovic 20, 22, 69.
 Novy und de Kruif 86, 127, 163, 175, 183, 240, 244, 246, 247, 249, 266, 267.
 — F. G. 242, 243.
 — und de Kruif 236, 237, 266.
 — und R. L. und de Kruif 239, 240.
 — F. O. 266.
 — F. S. und R. L. und de Kruif 266.
 Nowicki 778, 787.

- Obata, J.** 267.
Obermeyer 82, 100, 315.
 — und **Pick** 131, 137, 293, 326, 352, 390.
Oberndorfer, S. 30, 39, 68, 267.
Oberndörfer 423, 452, 473.
O'Brien 225.
Ochsenius, K. 267.
Odaira 194, 327.
Odi 383.
Ogata 350, 391.
Ohly 776, 787.
Oehmig 423, 434, 473.
Okubo 209.
Olitzky, P. K. 580, 542.
 — und **Baehr** 543, 551, 580.
 — und **Denzer** 267.
 — und **Gates** 13, 14, 23, 61, 68, 416, 473.
 — **Plotz und Baehr** 580.
Oliver, J. 166, 180, 269, 273.
Oeller 3, 17, 20, 21, 22, 28, 68, 216.
 — und **Schwermann** 21.
Olmsted 95, 273.
Olsen 3, 4, 11, 20, 21, 27, 40, 44, 48, 68.
 — und **Tocumaga** 25.
Olt 603, 620.
 — und **Ströse** 600.
O'Malley und Richey 99.
 — und **de Wayne** 93.
Onaka 110.
Opitz 255, 277, 320, 326.
 — und **Friedrich** 391.
 — und **Preuße** 194, 195.
Oppenheim 391, 403, 439, 442, 446, 447, 455, 456, 458, 466, 467, 468.
 — und **Cassirer** 399, 473.
 — **M.** 86, 267.
 — **R.** 265.
Oppenheimer, R. 265.
 — und **Gottlieb** 93.
Oppermann 617, 657, 691.
Oppler, B. 213, 216, 218, 267.
Orator 355, 390.
Orlando 626.
 — und **Valentini** 626, 691.
Ornstein, O. 541, 591.
Orr 713, 714, 731, 737, 739, 741, 747.
Örsini 104.
Oertel 355.
Orticoni 55, 68.
 — und **Barbié** 47, 68.
Ortl 391.
Ortner, v. 29, 31, 68.
Osborne, Th. B. 96, 120, 129, 131, 132, 149, 220, 251, 272.
Oshikawa, K. 173, 174.
 — **N.** 259.
Osiander 629, 691.
Ostertag 665, 667, 691.
- Ostrowsky** 116.
Oswald 337, 391.
Otolesco 713, 750.
Otsuka 606, 694, 707, 748.
Ott und Colmar 347.
Otten 706, 707, 747.
Ottenberg 159.
Oettinger, K. 326, 539, 541, 542, 543, 547, 548, 551, 552, 557, 562, 563, 566, 567, 571, 572, 575, 576, 580, 585.
 — und **Sterling, St.** 566.
 — **W.** 592.
 — **Weil und Felix** 567.
Otto 140, 154, 535, 541, 542, 547, 562, 564, 567, 581, 584, 760, 763, 785, 787.
 — und **Boehncke** 651, 691.
 — und **Dietrich** 541, 546, 581, 592.
 — — **Schürer und Stern** 567.
 — — **Fuchs, Schürer und Stern** 567.
 — und **Grütz** 544, 545.
 — und **Hofer** 90, 91, 267.
 — und **Rothacker** 564, 768, 787.
 — **R.** 90, 588, 592.
 — und **Blumenthal** 267.
 — und **Papamarku** 592.
Ottolenghi 601, 612, 613, 617, 691.
Ozoux 33, 68.
- Pabes und Ragazzi** 135.
Page 678, 691.
Pagnier, Ph. 267.
 — und **Lieutard** 267.
 — und **Pasteur Vallery-Radot** 87, 92, 197, 267.
Paillot, A. 267.
Pal 29, 30, 31, 58, 68.
Paleani 416, 473.
Pallesen 614, 691.
Paltauf 36, 57, 68, 334, 377, 378, 391.
Paneth, L. 267, 580.
 — und **F. Schwartz** 548, 551, 592.
Papamarku 4, 10, 20, 22, 61, 67, 541, 542, 543, 546, 580, 592, 759, 787.
Pappenheim 455, 471.
Pappritz 844, 866.
Paraf 257, 452, 473.
 — und **Dautrebande** 110.
Pardi, N. 128, 189, 267.
Parhon und Savini 605, 691.
Parisot, J. und Simonin 267.
Park und Throne 122.
Parker, J. T. 139, 140, 273.
Parkinson 461.
Parodi 38, 68.
Paschen 61, 68, 772, 775, 787.
- Päßler** 348, 349, 360, 373, 391.
Pasteur 468, 475, 647, 648, 649, 650, 652, 654, 657.
 — **Vallery-Radot** 87, 197, 267, 273.
Paetsch 781, 787.
Patschkowsky 372, 391.
Patzewitsch 689.
 — und **Isabolinsky** 650, 692.
Paul 521, 522, 527, 612, 613, 775.
 — und **Krönig** 612, 613.
Paulian, D. E. 267.
Pauly 713, 714, 747.
Pearce 134, 166.
 — und **Eisenbrey** 155, 159, 166, 185.
Peamöller, F. 270.
Péhu und Durand 86, 88.
Peiper 68, 214, 215.
Pelz und Jackson 267.
Penecke 20, 21, 22, 67.
Penfold 105.
Penna 92, 96, 689, 691.
 — und **Cuenza** 654.
 — — und **Kraus** 267, 654, 691.
Peppmüller 639, 692.
Pereya 747.
Pergola 724, 725, 731, 736, 738, 740, 747.
Peritz 485, 530.
 — und **Takamura** 480.
Perls, W. 547, 572, 592, 765, 766, 787.
Perutz 503, 504, 528.
Percarolo und Quadrono 353, 391.
Pesch 47, 68.
Pestalozza, C. 205, 264.
Peters 364, 391.
Petersen 29, 40, 43, 212, 214, 217, 218, 229, 230, 231, 238, 242, 249, 251, 257, 261, 262, 379, 391, 407, 409, 427, 472.
 — **W.** 262.
 — **W. F.** 267.
Pettersson 645, 647.
Petri 215.
Petruschky 377, 391, 605.
Petschbacher 693, 787.
Pettenkofer 48, 51, 755, 766, 791, 865.
Pettersson 692, 742, 747.
Petzholdt 774, 787.
 — und **Gins** 774.
Pfannenstiel und Sjövall 410, 473.
Pfaundler 30, 68, 317, 434, 473.
Pfeiffer 222, 371, 417, 475, 700, 744, 762, 783.
 — und **Bessau** 267, 339.
 — und **Jarisch** 242.
 — und **Mita** 232.

- Pfeiffer und Moreschi 486.
 — und Prausnitz 391.
 — H. 173, 212, 267, 268.
 — R. 1, 2, 19, 20, 29, 37, 44, 47, 48, 53, 58, 68, 276, 294, 295, 335, 336, 391.
 Pfeiler 610, 618, 620, 625, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 684, 692, 695.
 — Belfanti, Negroni und Schütz 629.
 — Declich und Holtzhauer 629.
 — und Drescher 617, 627, 628, 630, 631, 692.
 — Foth und Scheyer 620.
 — de Gaspari und Schütz 630.
 — und Grabert 625.
 — und Holtzhauer 628, 692.
 — und Lentz 605.
 — Meyer, O. und Drescher 630.
 — Negroni und Schütz 629.
 — und Neumann 625, 692.
 — Profé und Schütz 628.
 — und Rehse 629, 692.
 — und Scheyer 603, 620, 631, 692.
 — und Schütz 627, 628, 629, 630, 631.
 — und Weber 631, 692.
 — Wulff und Grabert 625.
 Pfitz 372, 391.
 Pflüger und Preyer 430.
 Pfuhl, C. 17, 391.
 Phoebus 93.
 Pichler 764, 787.
 Pick 128, 131, 135, 137, 167, 173, 174, 176, 293, 315, 324, 352, 387, 390, 391, 535, 539, 563, 564, 565, 584.
 — Dietrich und Dörr 563.
 — — Friedberger und Dörr 563.
 — und Dörr 563, 564, 565, 584.
 — Friedberger und Dörr 563.
 — und Pribram 480, 502, 503, 530.
 — E. P. 82, 100, 104, 123, 129, 178, 179, 180, 183, 186, 189, 194, 227, 326.
 — und Hashimoto 179, 227, 346, 391.
 — R. 79, 157, 158, 160, 161, 162, 208, 233, 234, 252, 587.
 Pickenbach 692.
 Pickert 114, 115, 116.
 Pico 130, 167, 168, 270.
 Pieper 43.
 Pierfrancesco 456.
 Piettre, M. und Vila 268.
 Pilcz 424.
 — und Mattauscheck 336, 391.
 Pinkuß und Kloninger 383, 391.
 Pinkussohn 346, 387.
 Pirquet, v. 74, 77, 86, 202, 358, 775.
 — und Schick 113, 391.
 Plaut 214, 215, 235, 477, 479, 531.
 — und Ewald 214.
 — und Steiner 771, 787.
 — F. 268.
 Play, le 89.
 Plessow 657, 692.
 Plotz 543, 551, 580.
 — Olitzky und Baehr 580, 592.
 Plötz 793, 865.
 Pöhlmann 83.
 Pokschischewsky 605, 607, 618, 619, 622, 630, 631, 641, 652, 692.
 Polenske 669, 692.
 Pollak 202, 472, 620, 639, 692.
 Pollock 24, 68.
 Pomaret, M. 83, 268.
 Pont, del 685.
 Pontano, F. 268.
 Popielski 178, 226, 285, 326, 345, 391.
 Popoff 533, 548, 553, 576, 578, 592.
 Poppe, Kurt 463, 597, 604, 611, 617, 619, 630, 641, 659, 692.
 Pöppelmann 60, 68.
 Popper 473, 547, 572, 592.
 Porak, R. 87, 93, 260, 268.
 Porges 487, 504, 527.
 — und Meier 477, 480, 485, 496, 503, 504, 530.
 — und Salomon 503.
 Portmann 530.
 Possek 363, 391.
 Posselt 715, 729, 747.
 Pötzl 477, 525.
 Pouw 710.
 Powell, C. 197, 270.
 Pranter 387, 391.
 Prásek 136.
 Praetorius 620, 692.
 Prausnitz 3, 68, 93, 371, 391, 575.
 — und P. Schmidt 61.
 — Carl 84, 538, 592.
 — und Küstner 89, 92, 268.
 — G. 85.
 Predjetschensky 543, 592.
 Pregl und de Crinis 213.
 Prein 22, 28, 59, 68.
 Preisich 202.
 Preiß 601, 602.
 Prell 14, 56, 60, 61, 63, 68.
 — und Binder 60.
 Preller 600, 692.
 Presser 378.
 Preuß 6, 7.
 Preuße, O. 194, 195, 255.
 Preyer 430.
 Pribram, E. 20, 68, 261, 480, 502, 503, 517, 527, 530.
 — und Pulay 114, 268, 741, 747.
 Priesel, R. 24, 64, 356, 388.
 Pringsheim 202, 222.
 Prinzing 376, 391.
 Proca 106, 604.
 Profé 624, 628, 687, 692.
 — und Francke 624.
 — Schütz und Pfeiler 628.
 Prowazek, v. 698, 767, 787.
 Prussian 769, 787.
 Pryll 865.
 Prym 22, 40, 68.
 Pulay, E. 114, 268, 361, 390, 742, 747.
 Puntoni 723, 724, 747.
 Pupilli 723, 724, 747.
 Putter, P. 241, 259.
 Putzig 337, 391.
 Pymann 225

 Quadflieg 758, 777, 779, 787.
 Quadrone 353, 391.
 Quénu 226.
 Quevedo y Maag 692.

 Raebiger 603, 620, 631, 634, 693.
 — und Seibold 631, 693
 Rabinowitsch, M. 543, 592.
 Rach und Reuß, v. 716.
 Rackemann 86, 89, 95, 264, 268.
 Rados 388.
 Rafinesque 32, 70.
 Raggiero 548.
 Rambouzek 687.
 — und v. Gintl 614.
 — Schottelius und v. Gintl 614.
 Ramirez, M. A. 89, 268.
 Ramond, J. 268.
 Randenborgh, A. van 86, 268.
 Ranschoff 439.
 Rapmund 767, 768, 787.
 Rappin 744.
 Raubitschek 171.
 Rauch 756, 787.
 Rauh 445, 466.
 Rautmann 677, 693.
 Ravenal 681.
 Ravitz, S. 270.
 Raynaud 353, 363, 387, 391.
 Rebentisch 637, 642, 643, 671, 693.
 Recky 473.
 Reenstierna 727, 728, 729, 745.
 Reese 363, 391.
 Reeser 105, 167, 268.
 Regazzi 135.
 Reiche 29.
 Regensburger 639, 693.

- Rehberg 764, 787.
 Rehder 348, 375, **391**.
 Rehn, E. 448, **473**.
 Rehse 629, **692**.
 Rehse und Pfeiler 629.
 Reibmayer 378, **391**.
 Reich 467, **473**.
 Reiche 43, **68**.
 Reichel 621, 673, 674, 675, **687**.
 — und Gegenbauer **693**.
 Reichenstein, J. 546, 580, **592**, **593**.
 — und Silbiger, S. 547, 551, **592**.
 — Marek 580.
 Reicher 480, 485, **527**, **530**.
 Reichert 18, 26, 40, 56, **68**.
 Reichsgesundheitsamt **473**, **665**.
 Reimers 659, 669, **693**.
 Reinhard **473**.
 Reinhardt 364, **391**, 429, 439, 447, 456, 568, **593**, 631, **693**.
 Reinhart **473**.
 Reis, van der 557, 581, **589**, **593**, **748**.
 Reiß, E. 371, **391**.
 — und Herz 348, 375, **391**.
 — und Jungmann 332, 348, 375, 376, **391**.
 Reiter 369, **391**, 610, **693**.
 Reitstötter, J. 123, **268**, **326**.
 Remlinger, P. **268**.
 Renz 496, **527**.
 Repagi **750**.
 Report 21, 34, **68**.
 Rettger 703, **750**.
 — und Newell 707, **748**.
 Reuß, v. 377, **391**, 716, **748**, **780**, **786**.
 — und Sluka 157.
 Reye 639, **693**.
 Reymann 157, 159.
 Ribbert **391**.
 Rice, A. Rich. 182.
 Rich, A. R. **268**.
 Richard, G. **258**.
 Richards 181, **322**, 356.
 Richet, Ch. 102, 150, 159, 189, 204, 205, **268**, 382, **389**.
 — fils 95, **261**.
 — Brodin und St. Girons 189, **268**.
 — und St. Girons 92, 93.
 Richey 87, 99.
 Richter, K. 350, **693**, 751, 752, **787**.
 — M. **787**.
 — P. 639.
 Rickmann 628, **693**.
 — und Joseph 627, 648, 651, 653, 655, **693**.
- Rieckenberg, H. 167, 250, 251, **268**.
 Riedel 277, **326**.
 Riese 31, 56, 58, 60, **68**, 372, **391**.
 Rietti 463, **472**, **473**.
 Rimpau 24, 62, **68**, 541, **593**, **678**, **690**.
 Risel 774, **787**.
 Rißmann 818, **865**.
 Rittelmann 644, **693**.
 Ritter 816, **865**.
 — C. **382**.
 — L. **391**.
 Ritz 233, 234, 563, 584, **593**.
 — Möllers und Wolff 563.
 — und Sachs 234, 235, 240, **268**, **269**.
 Rivas und Buckley 213.
 Rivers 47, **68**.
 Rivière, de la Dujaric 12.
 Roberts 177.
 Robertson 20, 23, **68**, 123, 133, 134, 457, 463.
 Rocha-Lima, H. da 546, 580, **593**, 699, 748, 767, 768, 771, **787**.
 Rochs 640, **693**.
 Rodenacker 780.
 Roffo, A. H. 40, **68**, 205.
 — und H. S. 204.
 — und H. L. **262**.
 Roger 426, **470**.
 Rogers 29, 33, **70**.
 Rogge 363, **391**.
 Rohanyi 353, **391**.
 Rohland 675, **693**.
 Rohrer 123.
 Rokitsansky 385.
 Rollier 353.
 Rolly 349, 653, **693**.
 Roman 548, **589**, 715, **748**, 779, 784.
 Römer 110, 112, 113, 219, **745**.
 — und Joseph 110.
 — und Köhler 111.
 — und Sahli 114.
 Roncaglio **693**.
 Rondoni 492, 496, **530**.
 — P. **269**.
 — R. **269**.
 Roos 615, 644, **693**.
 Root, W. R. **269**.
 Ropagi 706.
 Rose 22, 50, **68**.
 Rosenbaum **68**.
 — S. **269**.
 Rosenberg, S. 380, 425, 448, 474, 553, 572, 574, 576, **593**.
 Rosenbloom, J. **269**.
 Rosenow, F. C. 26, 31, **68**, **69**.
 Rosenthal **324**, 758, 787, 827, **866**.
 — und Holzer 297, **326**.
 — J. 297.
- Roskam, J. 87, **269**.
 Roß 727, 728, 730, 736, 739, 740, **748**.
 — und Hicks 731.
 Roßberger, S. 577, **593**.
 — und Friedberger 577.
 Roßhaur 617, **693**.
 Röble **269**, 428, 449, 459, **473**.
 Rost 844, **866**.
 Rostoski 293, **326**.
 — und Salomonsen 297.
 Roth, B. 610, 634, **693**.
 — G. 668, **693**.
 Rothacker 564, **592**, 630, 768, **787**.
 Rothenburg 406.
 Rothschild 640, **693**.
 Roths Schuh 847, **866**.
 Rotky 602, **693**.
 Rott 825, 827, 828, **866**.
 Rottkay, v. 727, 728, 730, 731, 739, 740, **748**.
 Roubitschek 360, **391**.
 Rouillard 452.
 Rous, Wilson und Oliver **269**.
 Roux, Wilh. 204, 277, 318, 330, 331, 475, **529**, 608.
 Rovsing 383, 715, 716, **748**.
 Rozankowski 441, **473**.
 Rubinstein 83, **269**.
 Rubner 611, **694**.
 Rubritius 742, **748**.
 Rübsamen, W. 362, **391**.
 Rumpel 375, **391**, 771, 777, **787**.
 Rumpf 179, 183, 307, 332, 378, **391**.
 — F. **269**.
 — Th. 277.
 Runge 447, 463.
 Runnels 92.
 Ruoff 611, **694**.
 Ruppel, W. G. **269**.
 Ruppert 628, **694**.
 Rusk 145.
 Ruß 88, 96, 101, 107, 111, 120, 147, 149, 154, 157, 161, 190, 191, 193, 195, 196.
 — K. V. **323**.
 Russel **63**.
 Rusznyák, S. 190, **269**.
 Ryhiner, P. **269**.
- Saathoff 716, **748**.
 Sabatini 428.
 Sachs 86, 234, 235, 240, **391**, 484, 486, 487, 488, 496, **530**, 538, 541, 555, 560, 561, 567, 568, 569, 570, 571, 581, 582, 584, 771, 778, **788**.
 — und Altmann 493, 496, 503, 504, 512, **530**.
 — und Braun 561, 571.
 — Csépai und Schiff 581, 582.

- Sachs und Enke 781, 788.
 — und Georgi 167, 508, 510, 515, 516, 519, 521, 526, 530.
 — — -Meinicke 543, 544.
 — -Guth 168.
 — -Müke 541, 593.
 — und Oettinger 326.
 — und Ritz 233, 234.
 — und Rondoni 492, 496, 530.
 — und Schloßberger 558, 560, 569, 573, 593.
 — und Ternuchi 530.
 — H. 103, 268, 269, 283, 313, 314, 326, 593.
 — O. 269.
 Sacquépée 713, 727, 748.
 — de Lavergne und Dehorne 748.
 Sagel, W. 269.
 Sahli, H. 5, 20, 24, 32, 48, 49, 56, 57, 59, 62, 69, 110, 112, 114, 235, 269, 401, 426, 473.
 Saehrendt 590, 785.
 — und Bruns 756.
 Sainton 398, 442, 450, 456, 473.
 Sajous 20, 31, 69.
 Sakamoto, T. 269.
 Salamier, M. 266.
 Salimbeni 598.
 Salkowsky 710.
 Salomon, R. 305, 326, 487, 503, 504, 527, 538, 540, 541, 545, 553, 555, 557, 558, 559, 560, 571, 573, 586, 731, 743, 781, 788.
 — und Voehl 326.
 Salomonsen 297.
 — und Madsen 293, 326.
 Salpeter, M. und Schmitz 547, 574, 593.
 Salubritätskommission 566, 593.
 Salus, G. 269, 788.
 Salvatore, F. 269.
 Sampietro 548, 578, 580.
 Sand 464, 473.
 Sandicz 217.
 Sängler 432.
 Saphier, J. 269.
 Sarbo 473.
 Sasaki 606, 748.
 — und Otsuka 748.
 — Takaoki und Otsuka 694.
 Sata 104.
 Sattler 748.
 Savas 758, 759, 788.
 Savini 605, 691.
 — E. und Th. 269.
 Saxl 349, 350, 359, 379, 391.
 Schädel 20, 34, 36, 40, 65.
 Schäfer 356, 391, 607, 694.
 Schaeffer, Hans 553, 554, 556, 558, 580, 586, 593, 748.
 Schaible 634, 694.
 Schalk, A. Th. 125, 258.
 Schallmayer 851, 867.
 Schattentfroh 672, 673, 675, 680, 694.
 — Gegenbauer und Reichel 675.
 Schaudinn 475.
 — und Hoffmann 530.
 Schaubmann 322.
 Scheels 657.
 Scheer 22, 67, 69, 521, 522, 530.
 — und Messerschmidt 22.
 Scheidemandel 24, 69, 716, 798.
 Scheidtmann, W. 326.
 Schelble 780, 788.
 Schelenz 368, 387, 391, 781, 782.
 Scheller 6, 16, 35, 69.
 — und Pfeiffer 53.
 Schellmann 852, 859, 867.
 Schels 647, 694.
 Schemensky 21, 69.
 Scheppegrell 93.
 Scherber 386, 391.
 Schereschewski 487, 527.
 Schern 657, 694.
 Schey 202.
 Scheyer 603, 620, 631, 692.
 — Foth und Pfeiler 620.
 — und Pfeiler 620, 631.
 Schick 113, 367, 391.
 — Kassowitz und Busanhi 391.
 Schiele 625, 694.
 Schiemann 20, 21, 22, 69, 615, 644, 691, 694, 780, 788.
 — und Neufeld 615.
 Schiff, Fr. 144, 167, 259, 269, 270, 541, 560, 567, 568, 569, 570, 581, 588, 593.
 — Csépai und Sachs 581, 582.
 — und Moore 139, 269.
 — und Nathorff, E. 593.
 — Weltmann und Seufferheld 568.
 — Wolff, Weltmann und Seufferheld 568.
 Schiffner und Spengler 24, 69.
 Schiller 363, 392.
 — J. 138, 270.
 — V. 327.
 Schilling 767, 788.
 Schimmert 386, 391.
 Schinz 31, 38, 67, 69.
 Schittenhelm, A. 280, 290, 326, 347, 368, 393, 777, 788.
 Schittenhelm und Schlecht 36, 69.
 — und Weichard 134, 277, 290, 291, 293, 303, 326, 357, 391.
 Schjerning, v. 840.
 Schlecht 34, 36, 69.
 Schlegel 601, 633, 694.
 Schleich, K. L. 434, 473.
 Schlesinger 34, 69, 714, 748.
 Schloß 79, 84, 92, 95, 97, 102.
 — B. 270.
 — O. M. 197, 270.
 Schloßberger, H. 366, 367, 389, 535, 545, 546, 547, 551, 558, 560, 563, 565, 567, 569, 572, 573, 574, 584, 590, 593.
 — und Kolle 563, 565, 567.
 — Möllers und Wolff 584.
 Schlosser, G. 806, 865.
 Schloßmann 109.
 Schlutz 84.
 Schmauß 466, 473.
 Schmidt 12, 13, 233, 283, 319, 349, 359, 366, 381, 530, 814, 865.
 — A. 354.
 — C. L. A. 133, 134, 270.
 — und Benett 270.
 — F. A. 866.
 — H. 270.
 — und Peemöller 270.
 — Lad. 20, 22, 31, 47, 69.
 — O. 380, 381, 392.
 — P. 61, 69, 234, 241, 270, 482, 487, 518, 522.
 — und Schürmann 233, 234, 235, 270.
 — R. 270, 277, 289, 300, 305, 307, 317, 327, 332, 333, 350, 355, 358, 385, 377, 379, 392.
 — und Kaznelson 327, 334, 392, 349.
 Schmidtmann 40, 69.
 Schmitt 634.
 — Hafner und Kopp 634.
 — und Kopp 634, 653, 694.
 Schmittmann 822, 861, 862, 866.
 Schmitz, A. 323, 547, 574, 593, 635, 694, 759, 788.
 Schmorl 38, 69.
 Schnabel, A. 470, 535, 584, 587.
 Schnabel und Dörr 584.
 Schneider, R. 326.
 — und Huber 326.
 Schnürer 672, 678, 679, 694.
 Scholl 380, 388, 642, 694.
 Scholz, H. 34, 36, 69, 375, 392.
 Schöne 765, 788.
 Schönfeld 214, 233.
 Schopper 759, 783.
 Schöppler 26, 69.
 Schott 49, 69.
 Schottelius, E. 614, 694, 717, 748.
 — v. Gintl und Rambouzek 614.

- Schoettle 606, **694**.
 Schottmüller 2, 7, 24, 27, 28,
 42, 59, **69**.
 — und Jochmann 1.
 Schrader, E. 294, 296, **328**,
 352, **393**.
 Schreiber 86, 109, 775, 788.
 — und Behrends 111.
 Schröder 158, 468, **473**.
 Schuberg und Böing 663, **694**.
 — und Kuhn 663, **694**.
 Schubert 621, 624, 628, 681,
686, **694**.
 — und Foth 621.
 — Jaenisch und Foth 621.
 Schulhoff 381, **392**.
 Schulmann, P. 86, **270**.
 — Dale 156.
 — und Jordan 177.
 — W. H. 78, 100, 155, 176,
 182, 183, 243.
 Schultz 157, 212, 348, 375,
392, 428, 439.
 Schultze 473, 706, 707, **748**.
 Schulz, Hugo 341, **392**, 617,
695.
 — und Pfeiler **695**.
 Schulze 276, 284, 335.
 Schumburg 677.
 Schürer, J. 567, 568, 581, 582,
 584.
 — Dietrich und Stern 567.
 — Fuchs, Otto, Dietrich und
 Stern 567.
 — Neuber und Stern 582.
 — Otto, Dietrich und Stern
 567.
 — und Stern 546, 547, 548,
 551, 567, 568, 571, 572,
 576, 581, 582, **593**, 766,
788.
 — und Wolff 534, 537, 539,
 540, 544, 545, 547, 557,
 584, **593**.
 Schürmann 20, **69**, 234, 235,
270, 502, 503, **530**, **589**,
 618, 641, 725, 748, 780,
788, **694**.
 — und Fellmer 760, 788.
 Schüßler, H. 546, **594**.
 Schuster 644.
 Schutt 611.
 — und Ballner 611.
 Schütt 669, **694**.
 Schütz 31, **69**, 627, 628, 629,
 630, 631, 677, 779, 788.
 — Belfanti, Negroni und
 Pfeiler 628.
 — de Gaspari und Pfeiler 630.
 — Negroni und Pfeiler 629.
 — und Pfeiler 627, 628, 629,
 630, 631.
 — Profé und Pfeiler 628.
 Schütze und Aronson 647.
 Schwär 628, **695**.
 Schwartz, S. 456, 548, 551.
- Schwarz, F. 580, **592**.
 — Samuel 410.
 Schwarzkopf, Emil 547, **594**,
 766, **788**.
 Schwenk, E. 281, 282, **328**,
393.
 Schwenke 202.
 — und Pringsheim 222.
 Schwenkenbecher 29, 34, 36,
69.
 Schwer 726, 748.
 Schwermann 20, 21, **69**.
 Sclavo 601, 653.
 Scott, Z. R. 33, **69**, 150, 151,
256.
 — und Briot 160.
 Seeberger 726, 727, **749**.
 Segale 26, **69**, 232, 502, 503,
530.
 Séguin 713, **750**.
 Seibold 628, 631, **693**, **695**.
 — und Raebiger 631.
 Seiffert 306, 316, **324**, **327**,
 509, **530**, 556.
 — und Bamberger 760, 788.
 — W. **594**.
 Seifferth und Graetz 488.
 Seitz, A. 60, **69**, 167, **259**.
 Seligmann, E. 5, 7, 487, 488,
530, 577, **589**, 757, 779,
788.
 — und Coßmann 780, **788**.
 — und Gins 577.
 — und Gutfeld 167, **270**.
 — und Klopstock 113, **270**.
 — und Wolff 44, 47, 60, **69**.
 Sellards 47.
 — und Sturm **69**.
 Selter 12, 24, 61, **69**, 110, 118.
 Senator 439.
 Seng 123.
 Senge 617, 641, **695**.
 Senger 380, **392**.
 Serafini, G. und Zuccola **270**.
 Sergent 711.
 Seufferheld 541, 555, 568, 581,
595.
 — Schiff und Weltmann 568.
 — und Weltmann 568, 581.
 — Wolff, Schiff und Welt-
 mann 568.
 Sevcik 672, 673, **695**.
 Sewall, H. 197.
 — und Powell **270**.
 Seyderhelm, R. 126.
 — sen. und jun. 125.
 Seyfarth, C. 765, 766, **788**, **594**.
 Seymour-Jones 672, 680.
 Sharp 29, **66**.
 Shaw 105, 108, 109, 117, **392**,
471.
 — Bernhard 380.
 Shiga-Kruse 542.
 Sicard 452, 459, **473**.
 Siebel 600, 633, **686**.
 — und Elsässer 634.
- Siebenrock 588.
 Sieber 360, **392**.
 Siebert 547, **594**, 763, 764 **788**.
 Siegert 364, **392**.
 Siegmund 38, **69**.
 Siemerling 410, 421, 442, 447,
473.
 Sierakowski 723, **749**.
 Sigmund 449, 465, 467.
 Sikl 788.
 Silbermann 22, **69**.
 Silbiger, S. 547, 551, **592**.
 Silva 628, **695**.
 Silvestri, T. **270**.
 Simecek 764, **780**.
 Simmel 202.
 Simmonds 20, **69**, 180, 357,
 639, 640, **695**, 706, **749**.
 — J. P. **270**.
 Simon 780, **788**.
 Simonin, P. 267.
 Simons 415, 422, 435, 436, 442,
469, **470**, **473**.
 Singer 368, 369, **392**, 778, **788**.
 Sinnhuber 753, **788**.
 Sirensky 352, **389**.
 Sirk 607, 619, **695**.
 — Jarmai und Köhler 619.
 — — Uémara und Köhler
 619.
 — und Köhler 619.
 Sittler 719, **749**.
 Sittmann 417, 426, 435, **473**.
 Sjöquist-Rhodin, T. **270**.
 Sjövall 410, 418, 464, 465, **470**,
473.
 Skiba 657, **695**.
 Skramlik, E. v. **260**.
 Skuteletzky 763, **788**.
 Sladek und Kotlowsky 377,
392.
 Slatimann und Danielopulo
 104.
 Sluka 157.
 — und Strisower 776, 778,
788.
 Slyke, van 188, 242, **273**.
 — und Meyer 214.
 Small 25.
 — und Dickson **69**.
 — und Stangl 20, **69**.
 Smith 158, 162, 716, **749**.
 — G. H. 85.
 — und Cook **270**.
 — J. H. **270**.
 — M. J. 223, 224.
 — und Ravitz **270**.
 — N. R. 240.
 Smolian 614, **689**.
 — und Isabolinsky 614.
 Sobernheim 10, 29, 43, 49, 50,
 57, **69**, 606, 631, 636, 639,
 645, 649, 650, 652, 653,
 654, 655, 657, 662, **695**, **696**.
 — Bierbaum und Boehncke
 632.

- Sobernheim und Burow 655.
 — und Deutsch 651.
 — und Novakovic 20, 22, **69**.
 Solbrig 789.
 Soldin 777, 780, **789**.
 Sonntag 306, **327**, 568, 583,
 586.
 — und Bien 568, 583.
 Sordelli 130, 167, 168.
 — A. H., Fischer, Wernicke
 und Pico 270.
 — und Pico 168.
 Sörensen 62, **69**.
 Sormani 496, **530**.
 Soubrane 744.
 Soucek, Alfred 547, 551, 552,
 572, **591**, **594**, **595**, 727,
 765, 772, **789**.
 — und Offenerde 729.
 Soula, C. 253.
 Southard 744.
 Sowton, S. 160, 176, **263**.
 Spät, Wilhelm 488, 577, **594**,
595, 774, **789**.
 — und Weil 577.
 Spear 46, **69**.
 Spehl 68.
 Speidel 396, 406, 410, 421, 442,
 447, 450, 451, 457, 473.
 Spencer 20, **69**.
 Spengler, C. 24, 60, **69**.
 Spicker 724, 727, **749**.
 Spiegel 467.
 Spiethoff 362, 363, **392**.
 Spilsbury 23, **69**.
 Spolverini, L. M. 271.
 St. Girons 83, 92, 93, 189,
 205, **268**.
 Stadelmann 455, **473**.
 Staehelin 401, 419, 421, 427,
 439, 442, **473**.
 Stallybraß 44, 46, **69**.
 Stammler 383, **392**, 865, **473**.
 Stangl 20, **69**.
 Stankovicz 487.
 Starck, v. **271**, 778, 781, **789**.
 Starin, W. A. 135, **271**.
 Starkenstein, E. 304, 305, 345,
392, 547, 574, 578, **594**.
 — und Zitterbart 551, 552,
 580, **594**.
 Stäubli 293, **327**, 351, **392**.
 Stearns **273**.
 Stedefelder 607, 636, **695**.
 Steensma 710, **749**.
 Steer 20, **70**.
 Steffenhagen 488.
 Stein 20, 755, **789**.
 — und Weißmann **69**.
 — L. v. 792, **865**.
 Steinbock 780, **784**.
 Steiner, W. **594**, 771, 781, **787**,
789.
 — und Fairley 546.
 Steinfield, E. und Kolmer **271**.
 Steinhaus 326.
 Steinschneider 602, 604, **695**.
 Stemmer 625, **695**.
 Stephan 216, 300, **327**.
 Stephani 821.
 Sterling 764, **789**.
 — A. **271**.
 — K. 547, 574 **594**.
 — St. 566.
 — und K. 547, 548, 574, **594**.
 — — und Oettinger 566.
 Stern **392**, 411, 448, 465, **474**,
 493, 496, **527**, **530**, 546,
 547, 548, 551, 567, 568,
 571, 572, 576, 581, 582,
 659, **695**, 760, 766, **788**,
789.
 — Dietrich und Schürer 567.
 — Fuchs, Otto, Dietrich und
 Schürer 567.
 — Neuber und Schürer 582.
 — Otto, Dietrich und Schürer
 567.
 — und Schürer 567, 568, 581,
 582.
 — R. 377.
 — W. **593**.
 Sternberg 363, 364, **392**, **434**,
 534, 547, 756, 779, **789**.
 — A. **327**.
 — C. 116, **594**.
 Stertz 421, 427, 439, 442.
 Stettner 40, **70**, 338, **392**.
 Steuernagel 781, 784.
 Sticker 381, **392**.
 Stieda 363, **392**.
 Stier 835, 841.
 Stiner 496, **528**.
 Stoeber 362, **392**.
 Stock 747.
 Stöcklow 548, **594**.
 Stoicesco 625.
 — und Ciuca 625.
 Stojanoff, D. 541, 547, 550,
 567, 572, 574, 578, 579,
591, 766, **786**.
 — und Mühlens 567, 578, 579.
 Stoke 441.
 Stokes, J. H. **271**.
 Stolpe **695**.
 Stolz **749**.
 Stone 152.
 Stötter 285, **328**.
 Stoukowitz 528.
 Stöwer 718, **749**.
 Stransky 333, 364, **392**.
 Straßberg 362, 456, **474**.
 Straßberger **392**.
 Straub 284, 307.
 Strauch 706, 707, **749**.
 Strauß 18, 472, 780, **789**.
 — und Löwe 416, 420.
 — und Gamaleia 106, 116.
 — H. 38, **70**.
 Stremmel 779, 780, **789**.
 Strisower 776, 778, 779, **783**,
788.
 Ströse 600.
 Strubell 361.
 Strueff 636.
 Strümpell, v. 55, **70**, 365, **392**,
 396, 401, 406, 407, 409,
 427, 433, 438, 439, **442**,
 447, 450, 467, **474**, 638,
695.
 — und Stähelin 401.
 Struwe 844, 846, **866**.
 Stuber 125, **327**.
 Sturm **69**.
 Stutzer 617, **688**.
 — und Hartleb 617.
 Süpfle 602, 612, 613, 645,
695, 724, **749**.
 — und Heß 602.
 — und Müller **696**.
 Sutherland 624, **696**.
 Suto, K. 167, 168, **271**.
 Suzuki **696**.
 Svestka und Marek 377, **392**.
 Swift 83.
 Symmers 31, 40, **70**.
 — Dinnerstein und Frost **70**.
 Szandicz, S. **273**.
 Szász 621, 624, 625, 656, 661,
696.
 Szily, A. v. 219, **271**.
 — P. v. 314, **327**.
 — und Beßko 364, **392**.
 — und Schiller 327, 363, **392**.
 — und Sternberg **327**, 363,
364, **392**.
 — und Stransky 333, 364,
392.
 — und Vertés **327**.
 Szymanowski 194, 631.
 — und Zagaja 631, **696**.
 Takamura 480, **530**.
 Takaoki 606, **694**.
 Talmon 331, 373, **392**.
 Tanaka, M. **271**, 729, **749**.
 Tandler 819, **865**.
 Taufsig 123, 138, **265**.
 Taylor, E. A. und Hulton
271.
 Teale, F. H. und Bach **271**.
 Tempel 628, **696**.
 Tertsch 718, 731, 736, 738,
 740, **748**, **748**, **749**.
 Teruchi **530**.
 — und Altmann 488.
 — und Tōyoda 503, 504, **530**.
 Thacker-Neville 22, **64**.
 Thaller, v. 360, 379, **392**.
 Theilhaber 320, 382, **392**.
 Thévenot **254**.
 Thiele 822, 838, **865**, **866**.
 — und Embleton 105, 106,
 108, 109, 118, 158, 166,
 180.
 Thielen, van 764, **789**.
 Thiers 356, **392**.

- Thieulin 258.
 Thoma 387.
 Thomas 371.
 Thomsen, Olaf 123, 142, 143,
 150, 178, 190, 191, 185,
 196, 198, 199, 202, 204,
 245, 251, 271.
 -- und Christensen 21, 70.
 -- und Weil 190.
 Throna 122.
 Thurm 611, **696**.
 Thwort 225.
 Tièche 789.
 Tiffenau 104.
 Tiling 452, 474.
 Tilley 672, 673, 675, **696**.
 Tissier 713, 749.
 Titze 105.
 Tobeitz 769, **789**.
 Tobler 397, 439, 465, 467, 474.
 Tocumaga 25, 70.
 Toepfer H. 594, 767, 771,
 789.
 -- und Schüßler, H. 594.
 Torikata 129, 216.
 Török, L. und Hári 271.
 Torraca 644, **696**.
 Toyoda 503, 504.
 Toyokufu 110.
 Tranjen 400, 401, 402, 423,
 474.
 Traube 313, 495.
 Traugott 715, **749**.
 Trawinsky und Cori 26, 70.
 Trémolières und Rafinesque
 32, 70.
 Trendelenburg, P. **327**.
 Trerotoli 356.
 Treupel 29, 362, **392**, 425, 474.
 -- und Kayser-Petersen 70.
 Tribut 632, **689**.
 Tribut und Fleury 633.
 -- L'Héritier und Fleury 633.
 Trillat 707, 708, **749**.
 -- und Fouassier 708, **749**.
 -- und Mallein **749**.
 Trommsdorf, R. 293, **327**,
 351, **392**.
 Trömner 432, 474.
 Trumpp 851, 867.
 Tsakalotos 758, 759, **789**.
 Tschernogubow 496, **530**.
 Tschipeff und Fürst 553, 576,
 594.
 Tsiklinsky 722, 723, **749**.
 Tsukahara, J. 296, **327**.
 Tsuneoka 167, 234, 271.
 Tuchler 622, **696**.
 Tugendreich 820, 841, **865**.
 Tulloch 105.
 Turnbull, J. A. 95, **271**.
 Turner 717.
 -- Logan und Lewis **749**.
 Tzanck, A. **271**.
 Udgreen 364, **392**.
 Uémara **324**, 607, 618, 619,
696.
 -- Jarmai, Sirk und Köhler
 619.
 Ufer 441, 468.
 Uffenheimer, A. und Averbuch
 271.
 Uffenorde 729.
 -- und Much **749**.
 Uhlenhuth 7, 12, 20, 24, 28,
 70, 621, **696**.
 -- und Haendel 86.
 -- und Joetten **271**.
 -- und Messerschmidt 4, 6,
 23.
 Ulrich 93.
 -- H. L. **271**.
 Ulrichs 643, **696**.
 Umber 410, 421, 434, 435, 437,
 439, 440, 444, 447, 448,
 452, 453, 454, 456, 457,
 463.
 -- und Friedemann 779, **789**.
 -- und Rosenberg 474.
 Ungermann 107, 108, 116, **271**,
 714, **749**.
 -- und Zülzer 775, **789**.
 Urbahn **749**.
 Urbantschitsch 452, **474**.
 Ustvedt 86, 88, 92.
 Vahram, A. **262**.
 Valentini 626, 630, **691**, **696**.
 -- und Ascoli, A. 626, 630.
 -- und Orlando 626.
 Valle Miranda **750**.
 Vallée 125.
 Vallery-Radot, Pasteur 87, 92,
 93, 197, **267**.
 Vaerst 634, **696**.
 Vas 775, **784**.
 Vaubel 371, 373, **392**.
 Vaughan V., C. 135, 225, **271**.
 -- und Edmunds 226.
 -- und Wheeler 131.
 Vauthey 205, 206, **254**.
 Veer, van der 87, 93, 95, 96,
 101, **256**, **271**.
 Veillon und Repagi 706, **750**.
 Veit 642, **696**.
 Velden, v. d. 277, **327**, 343,
 348, 353, 354, 359, 361,
 369, 370, 371, 382, **387**,
392, **393**.
 Verluys 753, **789**.
 Versö 40, 70, 409, 410, 423,
 434, 435, 436, 437, 441,
 458, 465, 466, 467.
 Vertés, A. **271**, **327**.
 Verworm 430, **474**.
 Verzar, F. 319, **327**.
 -- und Weszeczky 776, **789**.
 Vidal 381, **392**.
 Vieting 762, 768, **789**.
 Vila, A. **268**.
 Villinger 423, **474**.
 Vincent, B. **263**, 377, **750**.
 Violle, H. 543, **594**.
 Virchow, R. 276, **392**, **474**.
 Vitecek 547, 574, **594**, 766,
 789.
 Voges 24.
 Vogt 639, **696**.
 Vöglin und Bernheim 159,
 178.
 Voehl, J. **326**, **327**.
 Volk 83, 481, **527**.
 Vollmer 778, **789**.
 Vömel 331, **392**.
 Vorpahl 773, 775, **789**.
 Vosburgh und Richards 356.
 Voudran 677.
 Wachter 31, 70, 372, **393**.
 Wacker 279, 309, 320.
 Wada 717, **750**.
 Wade 20.
 -- und Manalang 70.
 Wagner 22, 29, 43, 70, 167,
 386, 546, 609, **696**.
 -- G. **272**.
 -- v. Jauregg 359, **393**.
 -- Richard **594**.
 Wahl-Rothenburg 406.
 Wahrlich 617, **696**.
 Walbum 158, 491, 492, **530**.
 Waldmann, O. **272**.
 Waele, H. de 206, 217, 219,
 243, 251, **271**, **272**, 354,
393.
 Walker, J. C. 92, 95, **272**, **746**.
 Walko 577, **594**, 770, **789**.
 Wallace und Dudgeon 714,
 727, 728, 730, 731, 737,
 739, 741, **750**.
 Wallenberg 635, **684**.
 -- und Blau 635.
 Wallgren 474.
 Waelsch 130.
 Walthard 715.
 Wandel 417, **474**.
 -- und Reinhardt 429.
 Wang, Ch. Y. **272**.
 Wanschkuhn 608, **696**.
 Ward 717, **750**.
 Wartenberg 417, 441, **474**.
 Wartenhorst 471.
 Wasielewski, v. 767, **790**.
 Wassermann 289, 292, 306,
 332, 377, **388**, 475, 476,
 477, 478, 479, 481, 483,
 484, 485, 486, 487, 490,
 493, 495, 517, **531**, 585,
 700, **746**.
 -- und Bruck 111, 112, 476.
 -- und Citron 112.
 -- Keysser 233.
 -- und Lange 478.
 -- Neißer und Bruck **531**.
 -- und Plaut 479, **531**.

- Watanabe und Odaira **327**.
 Wätzold 31, 43, **70**.
 Wayne, de 93.
 Webb, Sidney und Beatrice
 800, **865**.
 Weber 758, 631, **692, 790**.
 — und Pfeiler 632.
 — E. 303, 321, **594**.
 Wechsberg 572.
 Wechselmann 86, 441, 496,
531.
 — und Bielschowski **474**.
 Wechsler, J. S. 420, 423, **444**,
 446, 457, **474**.
 Wedel, H. **272**.
 Wegelin 38, **70**.
 Wehrle 659, 669, **696**.
 Weichardt, W. 73, 109, 134,
272, 277, 290, 291, 293,
303, 304, 313, 321, 326,
327, 328, 330, 334, 335,
338, 344, 348, 349, 351,
352, 357, 358, 384, 385,
391, 393, 433, 474, 508,
509, 531, 619, 696.
 — und Apitzsch 288, **328**.
 — und Lindner **328**.
 — und Schittenhelm **393**.
 — — Grieshammer und
 Hartmann **347, 393**.
 — und Schrader 294, **328**,
352, 393.
 — und Schwenk 281, 282,
328, 393.
 — und Stötter **328**.
 Weichbrodt 63, 417, **469**.
 Weichselbaum 401.
 Weil **67, 124, 142, 143, 503,**
516, 561, 562, 563, 564,
565, 566, 567, 568, 577,
578, 579, 580, 581, 582,
583, 584, 585, 646, 684.
 — und Brack 200.
 — und Braun 480, 481, 487,
531.
 — und Coca 190.
 — und Dale 86.
 — und Eggleston 378.
 — und Epstein 579.
 — und Felix 353, **393, 532,**
533, 534, 535, 536, 538,
539, 540, 541, 545, 547,
548, 550, 554, 555, 556,
557, 558, 559, 561, 562,
563, 564, 565, 566, 567,
568, 569, 570, 571, 572,
574, 575, 577, 578, 584,
580, 581, 582, 583, 579,
585, 594, 595, 699, 712,
721, 723, 765, 766, 790.
 — — und Mitzenmacher 561.
 — — Kafka 552, **595**.
 — und Mitzenmacher, F. **595**.
 — Oettinger und Felix 567.
 — und Soucek 551, 552, **595**.
 — und Spät 488, **531, 577, 595**.
 Weil, E. **594**.
 — R. 52, 78, 89, 90, 91, 100,
 118, 144, 146, 147, 150,
 152, 153, 154, 157, 159,
 161, 163, 176, 164, 177,
 178, 183, 184, 185, 190,
 191, 198, 199, 201, 205,
 212, 230, 249, **272**.
 Weill, E. **272**.
 Weinberg 33, **70**.
 — und Otolesco 713, **750**.
 Weinfurter 175, 236.
 Weingartner 469.
 Weise, E. 213.
 Weismann, R. 86, **272**.
 Weiß, A. 132, 331, 341, 362,
 364, 390, **393**.
 Weißbecker 375, **393**.
 Weißkopf 758.
 — und Herschmann **790**.
 Weißmann **69**.
 Weizsäcker 319.
 Weleminsky 333, 361, **388**.
 Wells, C. W. 73, 89, 100, 120,
 124, 126, 127, 128, **372**.
 — und Blankinship **393**.
 — H. G. 129, 131, 132, 134,
 135, 148, 150, 176, 177,
 179, 180, 183, 185, 189,
 193, 199, 201, 212, 220,
 222, 232, **272**.
 — und Osborne 96, 120, 129,
 131, 132, 148, 251, **272**.
 Weltmann, Oskar 543, 544,
 563, 568, 580, 581, **595**.
 — und Molitor 537, 563, 575,
595.
 — Schiff und Seufferheld 568.
 — und Seufferheld 541, 555,
 568, 581, **595**.
 — Wolff, Schiff und Seuffer-
 held 568.
 Wenckebach 31, **70**.
 Wengraf 756, 759, **783**.
 Wenner und Rettger 703, **750**.
 Werber 843, **866**.
 Werbitzki **328**.
 Werigo 189.
 Werner 580, 770, **790**.
 — und Leoneanu 538, 539,
 570, 580, **595**.
 Wernicke **270, 399, 646, 649,**
696.
 — und Pico 130, 167, 168.
 — und Sordelli 168.
 Wertheimer, E. 322.
 Wessely 356.
 Westenhöfer 420, 421, 423,
474.
 Westphal 447, 448.
 — und Strümpell 447.
 Weszczky 776, **789**.
 Wetzell, M. **273**.
 Wheeler 131.
 Wherry 22.
 — und Butterfield **70**.
 Whipple **256**.
 — Cooke und Stearns **273**.
 — und van Slyke **273**.
 White 33, **70, 79, 125**.
 — B. **273**.
 — C. P. **273**.
 — H. W. **273**.
 Whittingham 26, **65**.
 Wichern 458, **474**.
 Wichura 359, **393**.
 Wickmann 397, 418, 464, 465,
474.
 Widal 83, 87, 250, 246, 278,
 314, 319, 577, 578, 579,
 580.
 — Abrami und Brissaud **273,**
328.
 — — — und Joltrain **273**.
 — — — und Jancovesco **273**.
 — -Gruber 577, 578, 579,
 580.
 — und Pasteur Vallery-Radot
 87, 273.
 Widmer, H. 189, **273**.
 Wiener 26, **70, 439, 442**.
 — und Naef 421.
 Wiese 771, **790**.
 Wiesner, v. 18, 20, 22, 56, 58,
70, 378, 393, 395, 413, 415,
419, 423, 427, 474.
 Wigger 659, **696**.
 Wight **67**.
 Wilamowsky 617, 640, 642
697.
 Wilbrandt, R. 810, 861, **865**.
 Wild 58, **70**.
 Wilenko, G. G. 570, **595**.
 Wilhelm 377, **390**.
 — und Szandicz 217.
 Wilke 629, **697**.
 Willach 617, **697**.
 Wilhelm 845, **866**.
 Williams **393, 715, 750**.
 — W. R. 385.
 — R. und Szandicz **273**.
 Wilson 14, 21, 60, 61, **63, 67,**
133, 134, 269, 537, 543,
548, 580.
 — und Steer 20, **70**.
 — G. W. und Oliver 166, 180,
273.
 — W. J. **595**.
 Windesheim 352, **393**.
 Winkler 381, **393**.
 Winogradoff 612.
 — und Kolessnikoff 612.
 — Woronzeff und Kolessni-
 koff 612.
 Winslow und Rogers 29, 33,
70.
 Winter 832, **866**.
 Wintersberger 681, **697**.
 Wirth 355, **393**.
 Wirtz 748, **750**.
 Wissner, H. **273**.
 Witte 711.

- Witzinger 121, 153, 154, 205, 331, 387.
 Wladyczko 502, 503, 531.
 Wodak 359, 393.
 Wodehouse 99, 273.
 — und Olmsted 95, 273.
 Wohlgemut 167, 273.
 Woithe 241, 515, 541, 581, 590, 591.
 — und Kuhn 581.
 Wolbach 20, 70.
 Wolf 595, 707, 766, 790.
 — E. 70.
 — J. E. 55, 70.
 Wolff 44, 47, 60, 69, 534, 535, 537, 539, 540, 544, 541, 545, 546, 547, 553, 557, 563, 566, 567, 570, 584, 768, 786.
 — und Möllers 563, 584.
 — Ritz, Weltmann und Seufferheld 568.
 — Ritz und Möllers 563.
 — Schiff, Weltmann und Seufferheld 568.
 — Schloßberger und Möllers 584.
 — und Schürer 584.
 — E. 21.
 — Eisner 82, 83; 93, 110, 113, 114.
 — Georg 532, 533, 591, 593, 595, 596.
 — J. E. 25.
 Wolffhügel 663.
 Wolfsohn 531.
 — und Reicher 480.
 Wollenberg 424, 474.
 Wollstein 22, 23, 70.
 Woloschin 602, 697.
 Wolter 755, 766, 790.
 Woltmann 166.
 Wond 617.
 — und Hueppe 617.
 Wood 688, 697.
 Woodmann 133.
 Woronzoff 612.
 — Winogradeff und Kolessnikoff 612.
 Wright, Almroth 289, 329, 332, 363.
 Wulff 625, 697, 716, 750.
 — Grabert und Pfeiler 625.
 Wunderlich 439.
 Wunschheim, v. 607.
 Wüstenberg 603, 697.
 Wyard 24.
 Wymann 93.
 Wynard 70.
 Yamakami 273.
 Yamakawa, S. 273.
 — und Okubo 209.
 Yamanouchi 12, 61, 86, 477, 481, 487, 496, 528, 713, 744.
 Young 63, 145, 398.
 Zagaja 631, 696.
 — und Szymanowski 631.
 Zalewsky 362, 372, 373, 390.
 Zarnikow 717.
 Zeiler, A. 822, 862, 865.
 Zeiß, Heinz 534, 536, 547, 564, 596, 645, 697, 698, 731, 733, 750, 768, 790.
 Zeißler 22, 70, 496.
 Zeißner 531.
 Zenker 703, 704.
 — und Kraus 703.
 Ziehen 835, 866.
 Ziehl 615.
 Zieler 83, 113.
 Zimmer 277, 305, 306, 319, 328, 330, 393.
 Zimmermann 380, 388.
 Zingher, A. 273.
 Zingle 618, 630, 697.
 Zinßer, H. 73, 86, 118, 127.
 Zinßer und Parker 139, 140, 273.
 — und Young 145.
 — A. 273.
 — H. 273.
 — und J. G. Dwyer 232, 273.
 Zipfel 710.
 Zirm 393.
 Zironi, A. 274.
 Zitterbart, R. 551, 552, 578, 594.
 — und Starkenstein 578.
 Zlatogoroff 714, 750.
 Zlocisti, Th. 547, 550, 551, 574, 578, 579, 596, 699, 750, 763, 790.
 — und Felix 579.
 Zondek 328.
 Zopf 701, 704, 750.
 — und Zenker 703.
 Zsigmondy 505.
 Zuccola, P. T. 270.
 Zülzer 775, 789.
 Zuntz, N. 321.
 Zunz, Edgar 131, 163, 214, 232, 233, 242, 246, 251, 255, 274.
 — und Diakonoff 124, 274.
 — und Geertruyden 243, 274.
 — — und Bernard 274.
 — und Gélat 274.
 — und György 274.
 — und Mohilevith 274.
 Zupnik 360, 377, 378, 379.
 — v. Müller und Leiner 393.
 Zweifel, E. v. 219.
 Zweigenthal 422, 434, 441, 442, 474.
 Zwick 604, 615, 632, 642, 659, 662, 687, 697.
 — Mießner und Lütje 615.
 — und Tietze 105.
 Zybell 750.
 Zzaplewski 783.

Sachregister.

- Abolitionismus und Geschlechtskrankheiten 844.
- Alkoholismus, Fürsorgebestrebungen 857.
- Agglutinationsreaktion verschiedener Art beim Fleckfieber 577.
- Anaphylaktogene (s. a. Anaphylaxieforschung 119.
- Anaphylaxieforschung im Zeitraume von 1914 bis 1921. 70.
- Aktivierung der zellständig gewordenen Antikörper 161.
- Anaphylaktische Zustände, Vorkommen beim Menschen 88, 89.
- Anaphylaktogene 119.
- — Chemisch definierte Körper 124.
- — Eigenschaften 128.
- — Eiweißbauprodukte 124.
- — Komplexe 119.
- — Kriterien 126.
- Anatomie anaphylaktischer Reaktion 175ff.
- Antianaphylaxie 189.
- — Hemmung der Antikörperproduktion 201.
- — Herabsetzung der Empfindlichkeit nach Präparierung mit exzessiven Antigen-dosen 199.
- — Interferenz spezifischer und aspezifischer Vorgänge 196.
- — Konditionen (antianaphylaktische) 202.
- — Masernantianaphylaxie 203.
- — Schutzwirkung der zirkulierenden Antikörper (maskierte [potentielle] Anaphylaxie) 197.
- — Spezifität (bzw. Nichtspezifität) ders. 194.
- Anaphylaxieforschung, Antianaphylaxie, Unspezifische Beeinflussung der anaphylaktischen Reaktionen 203.
- Antikörper, anaphylaktische 140.
- — Antisensibilisierung 152.
- — Identität mit Präzipitin 143.
- — Komplexe Antikörper 140.
- — Konkurrenz der Antigene 152.
- — Neutralisation von Antigenen durch Antikörper bei Präzipitation und Anaphylaxie 145.
- — Persistenz im passiv und aktiv immunisierten Organismus 150.
- — Spezifität 148.
- — Titration 142.
- Begriffsbestimmung der Anaphylaxie 74, 78.
- Cocas Klassifikation der Überempfindlichkeitsphänomene und ihre Kritik 76.
- Desensibilisierung, spezifische, des sensibilisierten Tiers und seiner isolierten Organe 190.
- — Unterscheidung zwischen Anaphylaxie und Idiosynkrasie durch dies. 90.
- — Verschleierung (Einschränkung) ihrer Spezifität 192.
- Doerrs Klassifikation der Überempfindlichkeitsphänomene 75.
- — Einleitung 73.
- — Forssmanns Antigen 167.
- — Analogie seiner Wirkungen zu den anaphylaktischen Symptomen 170.
- — — Eigenschaften 168.
- — — Organspezifität 169.
- — — Wirkungen dess. auf Meerschweinchen 169.
- — — Zerebellarer Symptomenkomplex 172.
- — — Hammelhämolytische Immunität und Normalsera, Giftigkeit derselben als zytotoxischer Effekt 167.
- — Heredität als Unterscheidungsmittel zwischen Idiosynkrasie und Anaphylaxie 93.
- — Idiosynkrasiebegriff 79.
- — Idiosynkrasien, Verwandtschaft mit anaphylaktischen Vorgängen 102.
- — Übertragbarkeit, passive 84.
- — Idiosynkrasogene und ihre Natur 82.
- — Antigenfunktionen derselben 82, 83.
- — Spezifität ders. und ihre chemischen Grundlagen 96, 98.
- — Inhaltsverzeichnis 71.
- — Koordination von Anaphylaxie, Idiosynkrasie und Tuberkuloseüberempfindlichkeit 115ff.
- — Literatur 253.
- — Pathologische Physiologie anaphylaktischer Reaktionen 175ff.
- — Schlußwort 249.
- — Serotoxin 231, 244.
- — Serumkrankheit und ihr Wesen (Anaphylaxie bzw. Idiosynkrasie) 86.
- — Sitz der Reaktion 154.
- — Spezifität und Antigenfunktion 129.

- Anaphylaxieforschung
 Symptomatologie anaphylaktischer Störungen (Reaktionen) 79, 175.
 — — Blutveränderungen 189.
 — — Hund 177.
 — — Kaninchen 176.
 — — Katze 181, 182.
 — — Lokale Anaphylaxie 186.
 — — Meerschweinchen 176.
 — — Opossum 177.
 — — Protrahierte Symptome und ihr Mechanismus 183.
 — — Vergleich mit idiosynkrasischen Störungen 79.
 — — Zellschädigungen 186.
 — — Theorien 206.
 — — Abbau der Eiweißkörper durch ihre Antikörper (Präzipitine) 208.
 — — Eiweißspaltprodukte, toxische mit anaphylaktoider Wirkung 220.
 — — Giftheorie und ihre Unwahrscheinlichkeit 207.
 — — Histamin 221.
 — — Matrix des hypothetischen Giftes 227.
 — — Präzipitatabbau durch Komplement 212.
 — — Serotoxine 231, 244.
 — — Serumproteasen und anaphylaktischer Schock 213.
 — — Toxinüberempfindlichkeit 103.
 — — Tuberkulinüberempfindlichkeit 104.
 — — Umdrehung des passiv anaphylaktischen Experimentes 160.
 — — Zellständigkeit der idiosynkrasischen Reaktionen 101.
 — — Zusammenfassung 251.
 — — Zytotoxische Phänomene 164.
 Antianaphylaxie 189.
 Antikörper, anaphylaktische, s. Anaphylaxieforschung.
 Antikörperbildung, leistungssteigernde Injektion und 292.
 Antisensibilisierung 152.
 Anzeigepflicht, Geschlechtskrankheiten und 846.
 Aolanbehandlung 362.
 Appendizitis, Proteus vulgari 714.
 Armenpflege 802, 803.
 Ascoli-Izars Meiostragminreaktion bei Syphilis 508.
 Augen, Proteusinfektion 717.
 Augenkrankheiten, Proteinkörpertherapie 363.
 Ausflockungsreaktion (Meinicke und Sachs-Georgi) bei Syphilis 512, 515.
 Bacterium vulgare (Proteus) Hauser, Diagnose u. menschenpathogenes Verhalten (s. a. Proteus vulgari) 698.
 Bazillenträger
 — Influenza- 6, 16.
 — Proteus- 721, 723.
 Bazillenträgerentkeimung, Proteinkörpertherapie und 386.
 Berlinerblaureaktion Kirchbergs bei Syphilis 507.
 Berufsberatung 835.
 Berufsvormundschaft 827.
 Bindehautentzündungen, Proteusinfektion bei 717.
 Blase, Proteusinfektion der 715.
 Blutkatalysatoren, Eiweißspaltprodukte und 285.
 Cholera infantum, Proteusinfektion bei 720.
 Choleraerkrankungen während der Kriegsjahre und ihre Bekämpfung 754.
 Conjunktivitis, s. Bindehaut.
 Cystitis, Proteusinfektion bei 715.
 Darmerkrankungen, Proteusinfektion bei 718.
 Darmmilzbrand 632 ff., 638, 639.
 Desensibilisierung, s. a. Anaphylaxieforschung.
 Diphtherie, Proteinkörpertherapie (unspezifische Therapie) 365.
 Dysenterie, Proteinkörpertherapie (unspezifische Therapie) 368.
 Eheschließung, Gesundheitszeugnisse bei der 851.
 Eigenserumtherapie bei Hautkrankheiten 632.
 Eiweißspaltprodukte, s. a. Leistungssteigerung.
 Eiterungen, lokale, durch Proteusinfektion 713.
 Elias-Neubauer-Porges-Salomonsche Luesreaktion 504.
 Emanuels Mastixreaktion bei Syphilis 506.
 Encephalitis lethargica 17, 394.
 — Akut und subakut verlaufende Fälle 441.
 — Altersdisposition 421.
 — Amyostatischer Symptomenkomplex 446.
 — Ätiologie 407.
 — Augenmuskellähmungen 452.
 — Bedeutung der Krankheit 394.
 — Choreatischer Typus der Kinder 434.
 — Chronisch verlaufende Fälle 459.
 — Delirien 452.
 — Differentialdiagnose 456.
 — Disposition 422.
 — Einteilung, symptomatische 450.
 — Einteilungsversuch nach Symptomenkomplexen und Lokalisationen 446.
 — Epidemische Verbreitung 407.
 — Erreger, spezifische 413.
 — Experimentelle Übertragung auf Tiere 418.
 — Exposition 422.
 — Fieber 451.
 — Fulminant tödlich verlaufende Fälle 439.
 — Geschichtliches über ähnliche Epidemien 398.
 — Grippe und 425.
 — Hemmungen der motorischen, sensiblen und psychischen Funktionen 451.
 — Inhaltsverzeichnis 394.
 — Klinik 429.
 — Konstitution 422.
 — Kontagiosität 418.
 — Lethargie und ihre Zeichen 429.
 — Lethargische Form 453.
 — Liquor 455.
 — Literatur 469.
 — Myoklonische Form 452.
 — Neuritis optica 452.
 — Nomenklatur 394.
 — Pathologische Anatomie 462.
 — Prodrome 441.
 — Puls 451.
 — Reizungszustände, motorische, sensible und psychische 451.
 — Restzustände 460.

- Encephalitis lethargica
Schlafproblem und Lethargie 429.
— Singultus epidemicus 452.
— Stauungspapille 452.
— Symptomatologie 450.
— Zusammenfassung 469.
Encephalitis postdysenterica und Encephalitis lethargica 456.
Epiphaninreaktion Weichards bei Syphilis 509.
- Familienversicherung 821, 824.
Findelhäuser 827, 828.
Fleckfieber, Weil-Felixsche Reaktion (s. a. diese) bei 532.
Fleckfiebererkrankungen während der Kriegsjahre und ihre Bekämpfung 761.
Fleckfieberserum, polyagglutinatorisches Verhalten 577.
Fleischvergiftungen, Proteusinfektion b. 724, 725 ff.
Forssmanns Antigen (s. a. Anaphylaxieforschung) 167.
Frühehe, Geschlechtskrankheiten und 850.
Fürsorgebestrebungen, sozialhygienische 791.
— Alkoholismus 857.
— Armenpflege 802, 803.
— Begriff der sozialen Hygiene und seine Entwicklung 791 ff.
— Berufsberatung 835.
— Berufsvormundschaft 827.
— Familienversicherung 821, 824.
— Findelhäuser 827, 828.
— Fürsorger und Fürsorgereinen 806, 807.
— Geschichtliche Entwicklung der Fürsorgebestrebungen 799, 800.
— Geschlechtskrankheiten u. ihre Bekämpfung (s. a. Geschlechtskrankheiten) 842.
— Gesundheitsberatung (-propaganda) und gesundheitliche Aufklärung 821.
— Gesundheitsrecht und Gesundheitspflicht 795, 798.
— Haltekinder 826.
— Hebammenfrage 816.
— Individuelle und öffentliche Hygiene 793.
— Industrialisierung 796.
- Fürsorgebestrebungen,
— Jugendfürsorge 812.
— Kinderkliniken, Vermehrung 820.
— Kinderpflegeunterricht 822.
— Kleinkinderfürsorge 828.
— Krankenbehandlung in Fürsorgestellen 823.
— Krippen 826.
— Krüppelfürsorge 841.
— Literatur 865.
— Milchküchen (-apotheken) 525.
— Mutterschaftsfürsorge 812.
— Niederkunftsmeldung 826.
— Pflegekinder 826.
— Psychopathische Kinder und Jugendliche 835, 840.
— Rechtsanspruch und freie Leistung 795.
— Säuglingsfürsorge 818.
— Säuglingssterblichkeit 818, 819.
— Schulentlassene Jugend 836.
— — Blinde 841.
— — Erwerbsarbeit 837.
— — Erziehung, sittliche 848, 849.
— — Fortbildungsschulen 838, 839.
— — Gesundheitliche Verhältnisse (Sterbeziffern) 838, 840.
— — Krüppelfürsorge 841.
— — Landjugend 837.
— — Leibesübungen (Sport) 840.
— — Musterung, gesundheitliche 838.
— — Psychopathen 840.
— — Schutzvorschriften 839.
— — Stadtjugend 837.
— — Taube 841.
— Tuberkulose 851.
— Schulkinderfürsorge 833.
— Steuerpolitik 822.
— Stillgelder (-kontrolle, -stuben) 525.
— Unzufriedenheit breiter Volksschichten (und ihre Gründe) trotz aller Fürsorgebestrebungen 805, 808.
— Verwaltungshygiene 791, 794.
— Vorbeugung gesundheitlicher, wirtschaftlicher und sittlicher Schäden 805.
— Waisenpflege 827.
— Wirtschaftliche Besserstellung kinderreicher Ehepaare 822.
- Fürsorgebestrebungen,
Wochenhilfe (-fürsorge) 813.
— Wohlfahrtsämter und ihre Leiter 807.
— Wohlfahrtspflege 794.
— — Beweggründe 801.
— — Charitative 803, 804.
— — Öffentliche und private 800, 801.
— Wohnungswesen 824, 860.
— Ziehkinder 826, 827.
— Zukunftsaufgaben 809 ff.
— Zusammenfassung aller Fürsorgemaßnahmen 842.
- Gallenwege, Proteusinfektionen 715.
Gasphegmone (-brand), Proteus vulgaris und 712, 713.
Gastroenteritis, Proteusinfektion bei 722, 723.
Gastrointestinaler Milzbrand 638, 639.
Geburtshilfe, Proteusinfektionen in der 715.
Gehirnsyphilis und Encephalitis lethargica, Differentialdiagnose 456.
Gehörorgan, Proteusinfektion 716.
Gelbkreuz-Erkrankung, Proteinkörpertherapie 370.
Gelenkrheumatismus, Proteinkörpertherapie, kombiniert mit Salizylsäure bei 364.
Gedenkreaktion nach Hirschfeld und Klinger bei Syphilis 510.
Geschlechtskrankheiten und ihre Bekämpfung 842.
— Abolitionismus 844.
— Alkoholismus und 860.
— Anzeigepflicht 846.
— Aufklärungsarbeit 847, 848.
— Erotische Wiedergeburt 850.
— Erziehung, sittliche, der heranwachsenden Jugend 848, 849.
— Fluktuation der Bevölkerung 843.
— Frühehe 850.
— Gesundheitszeugnisse bei der Eheschließung 851.
— Kurpfuscherverbot 847.
— Prostitution 843, 844.
Gesundheitsberatung (-propaganda) und gesundheitliche Aufklärung 821.
Gesundheitsrecht und Gesundheitspflicht 795, 798.

- Gesundheitszeugnisse bei der Eheschließung 851.
 Goldhydrosolmethode Langes bei Syphilis 505.
 Gonokokkenvakzine, Wundbehandlung mit 363.
 Gonorrhoe, Proteinkörpertherapie 364.
 Grippe,
 — Encephalitis lethargica und 425.
 — Proteinkörpertherapie 370.
 Gruber-Widalsche Reaktion und andere Agglutinationsreaktionen beim Fleckfieber 577.
 Gynäkologie und Geburtshilfe, Proteusinfektionen 715.
- H**adernkrankheit 636.
 Haltekinder 826.
 Harnwege, Proteusinfektionen der 715.
 Hautkrankheiten, Proteinkörpertherapie 361.
 Hautmilzbrand 637.
 Hebammenfrage 816.
 Heilners Knorpelextrakt 361.
 Heredität, s. Anaphylaxieforschung.
 Hermann-Perutzsche Luesreaktion 504.
 Hirschfeld-Klingers Gerinnungsreaktion bei Syphilis 510.
 Histamin, Anaphylaxie und 221.
 Hornhauterkrankungen, Proteusinfektion bei 718.
 Hygiene, soziale, Fürsorgebestrebungen (s. a. diese) 791.
- I**diosynkrasie s. Anaphylaxieforschung.
 Industrialisierung, Sozialhygiene und 796.
 Infektionen, latente, und Proteinkörpertherapie 386.
 Infektionskrankheiten,
 — Karzinom und 385.
 — Proteinkörpertherapie (unspezifische Therapie) u. 365.
 Influenzaätiologie (s. a. Influenzaproblem) 19.
 — Anhänger der ätiologischen Bedeutung des Pfeifferbazillus 20.
 — Aufgaben der Influenzaforschung 62.
 — Bazillenbefunde und ihre Schwankungen 49.
- I**nfluenzaätiologie, Besondere Auffassungen 51.
 — Diphtherieanalogie 45.
 — Einleitung 19.
 — Epidemiologie 15, 32, 41.
 — Filtrierbares Virus 60.
 — Fundorte des Bazillus 20.
 — Gegner der ätiologischen Bedeutung des Pfeifferbazillus und ihre Einwände 24.
 — — Endotoxische Fälle 28.
 — — Material und seine Auswahl 25.
 — — Untersuchungstechnik 24.
 — Immunität 29.
 — Immunitätsreaktionen 22.
 — Infektionsversuche 23.
 — Influenzaproblem (s. a. dieses) 52.
 — — Kernpunkt dess. 54.
 — Klinische Gesichtspunkte 30.
 — Literatur 63.
 — Nomenklatur 59.
 — Pandemien 32.
 — — Besonderheiten 53.
 — — Entstehung 16, 59.
 — Pathologisch-anatomische Gesichtspunkte 37.
 — Spezifische Behandlung 23.
 — Ungefährlichkeit, relative, der I-Bazillen 52.
 — Variabilität der Bakterien 46.
 — Virulenz, qualitative 57.
 — Virulenzproblem und Epidemiologie 41.
 — Virulenzsteigerung und ihre Ursachen 48.
 — Vorläufer der Epidemie 33.
 — Zusammenfassung 50, 58.
 — Zwischenglieder, endemische, und ihre Bedeutung 42.
- I**nfluenzaproblem 1.
 — Agglutinationsversuche 10.
 — Bazillenträger 6, 16.
 — Epidemiologisches 15.
 — Encephalitis lethargica 17.
 — Experimentelle Infektionen 7.
 — Experimentelle Tierversuche 8.
 — Explosives Auftreten der Seuche 15.
 — Komplexität des Virus 5.
 — Morphologie und Biologie der Pfeifferbazillen 10.
 — Negative Befunde hinsichtlich Pfeifferbazillen und ihre Ursachen 2.
 — Pandemien, Entstehen und Vergehen ders. 16, 59.
- I**nfluenzaproblem, Pathogenität der Pfeifferbazillen 5.
 — Positive Befunde von Pfeifferbazillen, Prozentverhältnis 4.
 — Serodiagnostische Reaktionen 10.
 — Übertragungsversuche mit bakterienfreien Influenzainfiltraten 12, 13.
 — Ubiquität der Pfeifferbazillen 6.
 — Ultravisibles filtrierbares Virus 12.
 — Züchtung der Pfeifferbazillen (Nährböden) 11.
- J**acobsthal-Kafkas Mastixreaktion bei Syphilis 507.
 Jugendfürsorge 812.
- K**ampfgaserkrankung, Proteinkörpertherapie 370.
 Karvons Luesreaktion 508.
 Karzinom,
 — Infektionskrankheiten und 385.
 — Proteinkörpertherapie 379.
 Kaseosanbehandlung bei Haut- und Geschlechtskrankheiten 363.
 Kedanikkrankheit, Proteusinfektion und 729.
 Kindercholera, Proteusinfektion bei 720, 721.
 Kirchbergs Berlinerblaureaktion bei Syphilis 507.
 Klausners Luesreaktion 503.
 Kleinkinderfürsorge 828.
 Knocheneriterungen, Proteus vulgaris und 714.
 Kolloidfällungsreaktion bei Syphilis 504.
 Konstitution und Proteinkörpertherapie 385, 386.
 Kriegsseuchen,
 — Übersicht über die bei uns beobachteten, im besonderen die Bekämpfungsmaßnahmen 751.
 — Allgemeines 751.
 — Cholera 754.
 — Fleckfieber 761.
 — Literatur 782.
 — Pocken 771.
 — Rückfallfieber (Rekurrens) 769.
 — Ruhr 775.
 — Tabelle der sanitätspolizeilich gemeldeten Erkrankungen während der Kriegsjahre 754.

- Krippen 826.
 Krüppelfürsorge 841.
 Kurpfuschereiverbot, Geschlechtskrankheiten u. 847.
- Langes Goldhydrosolmethode bei Syphilis 505.
- Lebensmittelvergiftung, Proteusinfektion bei 724.
- Leistendrüsenschwellung *Proteus vulgaris* bei 714.
- Leistungssteigerung als Grundlage der Proteinkörpertherapie (s. a. diese) 275.
- Abspaltung, sekundäre, leistungssteigernder Gruppen im Tierkörper 299 ff.
- Antikörperbildung 292.
- — Kritik der Antikörpersteigerung bei spezifisch sensibilisierten Tieren 295.
- Ausblicke 320.
- Blutkatalysatoren 285.
- Eiweißspaltprodukte, höhermolekuläre, — — Darstellung 281.
- — Lähmende Wirkung in größeren Dosen 278.
- — Leistungssteigernde Wirkung in kleinen Dosen 284.
- Gastroknemiuszuckungskurven der Maus 297.
- Herz 285.
- Karzinombetrachtungen v. Standpunkt der Proteinkörpertherapie 320.
- Kohlehydratabbau und -synthese, neuere Forschungsergebnisse 319.
- Krankheitserreger, Wachstumsförderung ders. durch im Körper entstehende Eiweißspaltprodukte 307.
- Lähmende Wirkung höhermolekulärer Eiweißspaltprodukte in größeren Dosen 278.
- — Injektionsversuche 282.
- Leistungssteigernde Wirkung höhermolekulärer Eiweißprodukte in kleinen Dosen 284.
- — Kurven und ihre Erklärung 287.
- Leukozytenwerte 290.
- Literatur 322.
- Leistungssteigerung, — Nomenklatur 317.
- Pausenversuch (häufige Einverleibung chemisch definierbarer Substanzen) 299.
- Physikalisch-chemische Gesichtspunkte 313.
- Resistenzerhöhung 294.
- Schema verschieden möglicher Arten von Leistungssteigerung 322.
- Spezifische und unspezifische Leistungssteigerung 321, 322.
- Stickstoffumsatz 290.
- Temperatur 290.
- Überempfindlichkeit 314.
- Vorwort 276.
- Leukogen 361.
- Leukozytenwerte nach parenteralen Eiweißinjektionen 290.
- Lidganrän, Proteusinfektion bei 717.
- Lipoidbindungsreaktionen Meinickes bei Syphilis 512 ff.
- Liquorreaktion bei Syphilis 504, 505.
- Literatur, — Anaphylaxieforschung 253.
- Encephalitis lethargica 469.
- Fürsorgebestrebungen, sozialhygienische 865.
- Influenzaätiologie 63.
- Kriegsseuchen 782.
- Leistungssteigerung als Grundlage der Proteinkörpertherapie 322.
- Milzbrandforschung und Milzbrandbekämpfung 683.
- Proteinkörperbehandlung (unspezifische Therapie) 387.
- *Proteus vulgaris* 742.
- Syphilisdiagnostik, serologische 526.
- Weil-Felixsche Reaktion, Theorie, Methodik und Fehlerquellen 585.
- Lungenerkrankungen, *Proteus vulgaris* und 714.
- Lungenmilzbrand 638.
- Lupus vulgaris, Proteinkörpertherapie 361.
- Magendarmkanal, — Milzbranderkrankung 638, 639.
- Proteusinfektionen 714.
- Masern, anaphylaktische Natur der 203.
- Mastixreaktion Emanuels bei Syphilis 506.
- Mastoiditis, Proteusinfektion bei 717.
- Meinickes Lipoidbindungsreaktionen bei Syphilis 512 ff.
- Meiostagminreaktion (Ascoli-Izar) bei Syphilis 508.
- Meningitis, Encephalitis lethargica und 456.
- Milchküchen (-apotheken) 825.
- Milzbrandforschung und Milzbrandbekämpfung 597.
- Behandlung 642.
- Bekämpfung 666.
- — Abdeckereien 669.
- — Abfallstoffbeseitigung und Abwasserreinigung 681 ff.
- — Borstendesinfektion 676, 677.
- — Desinfektion 667.
- — Fell- und Häuteindustrien 670.
- — Felldesinfektion 672 ff.
- — Futtermittelverkehr u. seine Überwachung 668.
- — Gesetzliche Bestimmungen zur Verhütung von Erkrankungen 668.
- — Häutedesinfektion 672 ff.
- — Kadavernichtung 666.
- — Internationale Maßnahmen 680.
- — Lederindustrie u. Gerbereien 671 ff.
- — Lumpen- und Hadernsortierereien 680.
- — Schlachtstätten 669.
- — Tierhaardesinfektion 676, 677.
- — Tierhaarindustrie 675.
- — Wollindustrie 679.
- Diagnose 619.
- — Bakteriologischer Nachweis 619.
- — Impfversuch 622.
- — Plattenkulturverfahren 620.
- — Pseudomilzbrand und Milzbrandbazillen, Differenzierung 622.
- — Serumdiagnose 626.
- — Untersuchungsmaterial 625.
- — Versendung des Untersuchungsmaterials 625.
- Erreger und seine Biologie 600.

- Milzbrandforschung, Erreger, Abtötung durch chemische Agentien 611.
 — — Chemische Leistungen 606.
 — — Experimentelle Pathogenese (Infektion) 615.
 — — Kapsel und Kapselbildung 601.
 — — Morphologie 601.
 — — Mutation 609.
 — — Nachweis 620.
 — — Pseudomilzbrandbazillen 617.
 — — Sporenbildung 607.
 — — Variation 609.
 — — Wachstum 604.
 — — Widerstandsfähigkeit 610.
 — Immunität und Impfung 645.
 — Inhaltsübersicht 597.
 — Literatur 683.
 — Menschenerkrankungen 636.
 — — Anatomische Veränderungen 639.
 — — Behandlung 642.
 — — Entstehung 663.
 — — Formen 636.
 — — Gastrointestinale Erkrankungen 638, 639.
 — — Häufigkeit 637.
 — — Hautmilzbrand (äußerer M.) 637.
 — — Infektion 636.
 — — Kasuistik 639.
 — — Lungenmilzbrand 638.
 — — Pseudomilzbrand 640.
 — — Serumbehandlung 653.
 — — Sitz der Erkrankung 637.
 — — Übertragung 663ff.
 — Pathologie 632.
 — Pseudomilzbrand 640.
 — Schutzimpfung 647.
 — Tiererkrankung 632.
 — — Anaphylaktische Reaktion nach Schutz- u. Heilimpfungen 656.
 — — Anatomische Veränderungen 634.
 — — Behandlung 642.
 — — Infektionsmodus 633.
 — — Kasuistik 634.
 — — Symptome 633.
 — Übertragung (Verbreitung) 657.
 — Vorkommen 597.
 Mittelohreiterung, Proteusinfektion bei 717.
 Mutterschaftsfürsorge 812.
- Nahrungsmittelvergiftungen, Proteusinfektion bei 724.
 Nasennebenhöhleneiterung, Proteusinfektion bei 717.
 Panophthalmien, Proteusinfektion bei 717.
 Peritoneum, Proteusinfektion 715.
 Pflegekinder 826.
 Pneumonie, Proteinkörpertherapie 370.
 Pockenerkrankungen während der Kriegsjahre und ihre Bekämpfung 771.
 Porges-Meiersche Luesreaktion 504.
 Präzipitationsreaktionen bei Syphilis 503.
 Präzipitine, Anaphylaxie und 143, 208, 212.
 Prostitution, Geschlechtskrankheiten und 843, 844.
 Proteinkörpertherapie (s. a. Leistungssteigerung), unspezifische Therapie mit besonderer Berücksichtigung der 329.
 — Allgemeinwirkung 338, 342.
 — Bazillenträgerentkeimung 386.
 — Blutstillung 341.
 — Einleitung 329.
 — Eiterungsprozesse 363.
 — Elektive Wirkung auf erkranktes Gewebe 341.
 — Folgen parenteraler Eiweißinjektionen 336.
 — — Blut 338, 340.
 — — Endokrine Drüsen 337, 340.
 — — Erkrankter Organismus 338.
 — — Fieber 336, 338.
 — — Normaler Organismus 336.
 — — Organstörungen 338, 340, 341.
 — — Psychische Wirkungen 339.
 — — Stoffwechsel 336, 337, 339.
 — — Zusammenfassung 340.
 — Gelbkreuzerkrankung (Kampfgaserkrankung) 370.
 — Hautkrankheiten 361.
 — Herdreaktionen (Lokalwirkung) 342ff, 359ff.
 — Historisches 330.
 — Infektionskrankheiten 340, 342, 365.
 — — Diphtherie 365.
- Proteinkörpertherapie, Infektionskrankheiten, Dysenterie 368.
 — — Grippe 370.
 — — Pneumonie 370.
 — — Scharlach 374.
 — — Typhus 376.
 — — Karzinom 379.
 — — Karzinom und Infektionskrankheiten 385.
 — — Klinisch experimentelle Tatsachen 359.
 — — Kombinationsbehandlung 386, 387.
 — — Konstitutionsbeeinflussung 385, 386.
 — — Literatur 387.
 — — Nervengewebe 359.
 — — Provokation latenter Infektionen 386.
 — — Sarkom 379.
 — — Schleimhauterkrankungen 363.
 — — Tierexperimentelle Tatsachen 344.
 — — Anaphylaktische Erscheinungen 357.
 — — Blut 350.
 — — Blutgerinnung (Blutstillung) 353.
 — — Endokrine Drüsen 356.
 — — Fieber 346.
 — — Kachexie, proteinogene 358.
 — — Organveränderungen 357, 358.
 — — Serologisches Verhalten des Blutes 351.
 — — Veterinärmedizin 363.
 — Wirkung parenteraler Eiweißinjektionen 334.
 — Wundbehandlung 363.
 Proteus vulgaris Hauser, Diagnose und menschenpathogenes Verhalten 698.
 — Agglutination 740.
 — Arten (Stämme) 730
 — — Differenzierung 740.
 — — Übersichtstabelle 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741.
 — Bazillenträger 721, 723.
 — Diagnose 700.
 — Einleitung 698.
 — Infektionen beim Menschen durch den Proteus 712.
 — — Allgemeinerkrankungen 724.
 — — Appendizitis 714.
 — — Augen 717.
 — — Bauchfell 715.
 — — Blutgift- und Hämolysebildung durch den Proteus 729.

- Proteus, Infektionen etc.
 Chirurgische Erkrankungen 712.
 — — Darmkanal 718.
 — — Eiterungen, lokale 913.
 — — Gallenwege 715.
 — — Gasphlegmone (-brand) 912, 913.
 — — Gehörorgan 716.
 — — Gynäkologische Erkrankungen 715.
 — — Harnwege 715.
 — — Kedanikrankheiten 729.
 — — Knochenerkrankungen 714.
 — — Leistendrüsenschwellung 714.
 — — Lokalerkrankungen 712.
 — — Lungenerkrankungen 714.
 — — Magendarmkanal 714.
 — — Nahrungsmittelvergiftungen 724.
 — — Pathologisch-anatomische Befunde 730.
 — — Puerperalinfektion 715.
 — — Ruhr 723.
 — — Sepsis 727.
 — — Weilsche Krankheit 720, 729.
 — Lebensäusserungen, besondere 707.
 — Literatur 742.
 — Nichtindolbildender Proteus (P. anindologenes) 709.
 — Schlußbetrachtung 742.
 — Vorkommen 704.
 Proteusagglutination 740.
 Proteussepsis 727.
 Proteusträger 721, 723.
 Pseudomilzbrandbazillen (s. a. Milzbrandforsch.) und Pseudomilzbrand 617, 641.
 Psychopathische Kinder (Jugendliche) Fürsorge für 835, 840.
 Puerperium, Proteusinfektionen im 715.
 Rekurrenserkrankungen während des Krieges und ihre Bekämpfung 769.
 Resistenzerrhöhung durch unspezifische Mittel 294.
 Rückfallfiebererkrankungen während des Krieges und ihre Bekämpfung 769.
 Ruhr, Proteusinfektion bei 723.
 Ruhrerkrankungen während der Kriegsjahre und ihre Bekämpfung 775.
 Sachs-Georgis Ausflockungsreaktion bei Syphilis 515.
 Sarkom, Proteinkörpertherapie 379.
 Scharlach, Proteinkörpertherapie 374.
 Schleimhauterkrankungen, Proteinkörpertherapie 363.
 Säuglingsfürsorge 818.
 Säuglingssterblichkeit 818, 819.
 Schulentlassene Jugend, Fürsorge für die (s. a. Fürsorgebestrebungen) 836.
 Schulkinderfürsorge 833.
 Schutzimpfungen, Milzbrand 648.
 Serotoxine, Anaphylaxie u. 231, 244.
 Serumkrankheit s. Anaphylaxie.
 Serumproteasen, Anaphylaxie und 213.
 Serumtherapie bei Hautkrankheit 362.
 Sinusthrombose, Proteusinfektion bei otogener 717.
 Sozialhygienische Fürsorgebestrebungen (s. a. Fürsorgebestrebungen) 791.
 Staphar 361.
 Steuerpolitik,
 — Alkoholismus und 858.
 — Fürsorgebestrebungen und 822.
 Stickstoffumsatz, Eiweißinjektionen und 290.
 Stillgelder (-kontrolle, -stuben) 825.
 Sykosis parasitaria, Leukogen bei 361.
 Syphilisdiagnostik, serologische, im Lichte der neueren Forschung 475.
 — Antigen-Antikörpertheorie Wassermanns 477, 478.
 — Ausflockungsreaktionen (Meinicke und Sachs-Georgi) 512, 515.
 — — Bindungsvorgang zwischen Serumglobulin und Extraktlipoid 519, 521.
 — — Wirkungsmechanismus der Reaktionskörper des Luesserums 523ff.
 — Ausführung der W. R. nach Anleitung des Reichsgesundheitsamts 498.
 — Berlinerblaureaktion Kirchbergs 507.
 Syphilisdiagnostik,
 Bindungsvorgang zwischen Extrakt, Serum und Komplement und Wirkungsmechanismus der Reaktionskörper im Komplementbindungsversuch 483.
 — Direkte Feststellung der pathologischen Eigenschaften der Luesserer 502.
 — Elias-Neubauer-Porges-Salomonsche Reaktion 504.
 — Epiphaninreaktion Weichardts 509.
 — Ersatzmethoden für die W. A. 502.
 — Experimentalarbeiten zur Theorie und Praxis der serologischen Syphilisdiagnostik 477.
 — Fehlerquellen der Wassermannschen Originalmethodik 490.
 — Frankfurter Methode nach Sachs 496.
 — Gerinnungsreaktion nach Hirschfeld u. Klinger 510.
 — Goldhydrosolmethode Langes 505.
 — Hämolytisches System, quantitative Bindungsverhältnisse der an ihm beteiligten Agentien und ihre Beziehungen zur Technik der W. R. 489.
 — Hermann-Perutzsche Reaktion 504.
 — Immunspezifischer Charakter der Wassermannschen Reaktion 478, 479.
 — Indirekte Feststellung der pathologischen Eigenschaften der Luesserer 508.
 — Karvonensche Reaktion 508.
 — Kaupsche Modifikation 497.
 — Klausnersche Reaktion 503.
 — Kolloidfüllungsmethoden 504.
 — Kolloidnatur der an den Luesserreaktionen beteiligten Substanzen 522.
 — Kritisch-historische Vorbemerkungen 475.

- Syphilisdiagnostik,
 — Lipoidbindungsreaktion
 Meinickes 512.
 — — Dritte Modifikation 514.
 — — Kochsalzmethode 514.
 — — Wassermethode 513.
 — Liquorreaktion 504, 505.
 — Literatur 526.
 — Mastixreaktion Emanuels
 und deren Modifikationen
 (Jacobsthal-Kafka) 506.
 — Meistagminreaktion (Ascoli-Izar) 508.
 — Modifikationen d. Wassermannschen Originalmethode 495.
 — Porges-Meiersche Reaktion 504.
 — Präzipitationsreaktionen 503.
 — Reagine, Bildungsstätte, Wirkung und chemische Beschaffenheit 481, 482, 516.
 — — Globulinnatur ders. (Globulinhypothese) 518.
 — — Lipoidnatur ders. (Lipoidhypothese) 516.
 — Sachs-Georgis Ausflockungsreaktion 515.
 — Serumkomponente, ungünstige Einflüsse ders. auf den Reaktionsverlauf 492, 493.
- Temperatur, Eiweißinjektionen und 290.
- Terpentininjektionen bei Hautkrankheiten 361.
- Therapie, unspezifische (s. a. Leistungssteigerung sowie Proteinkörpertherapie) 329.
- Tierkrankheiten, Proteinkörpertherapie 364.
- Toxinüberempfindlichkeit 103.
- Tränensackerkrankung, Proteusinfektion bei 717.
- Trichophytie, Proteinkörpertherapie 361.
- Tuberkulinüberempfindlichkeit 104.
- Tuberkulose, Fürsorgebestrebungen 851.
- Typhus abdominalis
 — Encephalitis lethargica u. 456.
 — Proteinkörpertherapie 376.
- Unspezifische Therapie (s. a. Leistungssteigerung sowie Proteinkörpertherapie) 329.
- Urämie und Encephalitis lethargica, Differentialdiagnose 456.
- Verwaltungshygiene 791, 794.
- Veterinärmedizin, Proteinkörpertherapie 364.
- Waisenpflege 827.
- Warzenfortsatzzeiterung, Proteusinfektion bei 717.
- Weichardts Epiphaminreaktion bei Syphilis 509.
- Weil-Felixsche Reaktion Theorie, Methodik und Fehlerquellen 532.
 — Einleitung 532.
 — Fehlerquellen 571.
 — — Gruber-Widalsche Reaktion und andere Agglutinationen beim Fleckfieber 577.
 — — Hemmungsphänomene 572.
 — — Polyagglutinitorisches Verhalten des Fleckfiebers 577.
 — — Unspezifische Reaktionen (Auftreten im Serum Nichtfleckfieberkranker) 573.
 — — Veränderlichkeit des X 19-Agglutinogens 581.
 — — Versagen der Reaktion bei Fleckfieber 571.
 — Historische Entwicklung 532.
 — Inhaltsverzeichnis 532.
 — Literatur 585.
 — Schlußergebnis 584.
 — Technik der Reaktion 566.
 — — Abgetötete X 19-Bazillen, Benutzung zur Fleckfieberdiagnose 568.
 — — Originalmethode mit lebenden Bazillen 566.
 — — Theorie der Reaktion 535.
 — — Chemisch-physikalische Zustandsänderung beim Fleckfieber 643.
 — — Heterogenetische Antikörperbildung 545.
 — — Infektion mit den spezifischen X-Stämmen 535.
 — — Mischinfektion mit Proteus vulgaris 539.
 — — Normalagglutinine, Vermehrung ders. 545.
 — — Paragglutinationstheorie 541.
 — — Verlauf der Reaktion während der Krankheit 547.
 — X-Stämme (X 19-Bazillen) 533, 552.
 — — H- und O-Formen 534, 554, 556, 558, 561, 562.
 — — Kulturelle Eigenschaften 552.
 — — Serologische Eigenschaften 558.
 — — Tierpathogene Eigenschaften 563.
- Weilsche Krankheit, Proteusinfektion und 720, 729.
- Wochenfürsorge (-hilfe) 813.
- Wohlfahrtspflege 794.
 — Beweggründe 801.
 — Charitative 803, 804.
 — Öffentliche und private 800, 801.
- Wohnungswesen, Fürsorgebestrebungen und 824, 860.
- Wurstvergiftung, Proteusinfektion bei 724, 725.
- Ziehkinder 826, 827.
 Zytotoxische Phänomene, Anaphylaxie und 164.

General-Register.

A. Autorenregister.

- Ackeret, Robert, u. Walter Frei, Die Ergebnisse der Chemotherapie in der Veterinärmedizin, III, 336—377.
- Baumgärtel, Traugott, (München), Die Serodiagnostik der Syphilis im Lichte der neueren Forschung, V, 475 bis 531.
- Claus, Martin, Über unspezifische Therapie mit besonderer Berücksichtigung der Proteinkörpertherapie, V, 329—393.
- Doerr, R. (Basel), Neuere Ergebnisse der Anaphylaxieforschung, I, 257—371.
- Die Anaphylaxieforschung im Zeitraume von 1914 bis 1921, V, 70—274.
- Dresel, E. G. (Heidelberg), Sozialhygienische Fürsorgestrebungen, V, 791—867.
- Eisenberg, Philipp, Über Mutationen bei Bakterien und anderen Mikroorganismen, I, 28—142.
- Fitzgerald, J. G., Die wissenschaftliche Tätigkeit des hygienisch. Laboratoriums des „United States Public Health Service“, I, 1—27.
- Neuere Forschungen über Poliomyelitis anterior in Amerika, I, 219—230.
- Fraenkel, Eugen, Anaerobe Wundinfektionen, II, 376 bis 433.
- Frei, Walter, u. Robert Ackeret, Die Ergebnisse der Chemotherapie in der Veterinärmedizin, III, 336 bis 377.
- Fromme, Walther (Dahlem), Weilsche Krankheit, IV, 21 bis 99.
- Fürst, Th., (München) Epidemiologie, Diagnose und Prophylaxe der Malaria und malariaähnlichen Erkrankungen (Pappataci und Rekurrens), IV, 204 bis 248.
- Improvisation der Desinfektion im Felde, II, 143—165.
- Trinkwasserversorgung und Beseitigung d. Abfallstoffe im Felde, II, 109—142.
- Gay, Frederick P., Typhusimmunsierung, 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.
- Gigon, Alfred (Basel), Über rationelle Massenernährung, III, 164—220.
- Gotschlich, Emil (Saarbrücken), Über d. jetzigen Stand der Lehre vom Fleckfieber (Flecktyphus), II, 232—285.
- Gottstein, Werner (Charlottenburg), Die Encephalitis lethargica, V, 394—474.
- Halle, W. und E. Pribram (Wien), Neuere Ergebnisse der Dysenterieforschung, II, 338—375.
- Haupt, H. (Dresden), Die Bekämpfung der Tuberkulose unter den Rindern, IV, 397—432.
- Hayeck, Hermann v. (Innsbruck), Die praktische Bedeutung der Immunität für die Behandlung und Prognose der Tuberkulose, III, 113—163.
- Herzfeld, E. und Klinger (Zürich), Neuere eiweißchemische Vorstellungen in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre, IV, 282 bis 309.
- Hesse, Erich, Hygiene im Stellungskriege, II, 1—108.
- Huebschmann, P. (Leipzig), Die Ätiologie der Influenza V, 19—70.
- Kaznelson, Paul (Prag), Die Grundlagen der Proteinkörpertherapie, IV, 249 bis 281.
- Klimmer, M., Spezifische Diagnostik, Prophylaxis und Therapie des durch den Bangschen Bazillus verursachten Abortus, I, 143 bis 188.
- Klinger, R. (Zürich), s. a. Herzfeld, E.
- Klose, F. (Berlin), Über die Ätiologie und spezifische Behandlung der Gasödemerkrankung, IV, 1—20.
- Marxer, A. (Berlin), Die Immunsierung gegen Malleus IV, 383—396.
- Much, Hans (Hamburg), Tuberkulose, Allgemeines über Entstehung und Bekämpfung im Kriege und Frieden, II, 622—667.
- 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.
- Petruschky, J., Tuberkulose-Immunität, I, 189—218.
- Pfeiffer, R., Das Influenza-Problem, V, 1—18.
- Pfeiler, W. (Bromberg), Durch Paratyphaceen bedingte Tierkrankheiten, III, 289.
- Poppe, Kurt (Charlottenburg), Neue Ergebnisse der Milz-

- brandforschung und Milzbrandbekämpfung, V, 597 bis 697.
- Pribram, E., und W. Halle (Wien), Neuere Ergebnisse der Dysenterieforschung, II, 338—375.
- Reuter, M. (Nürnberg), Tierseuchen und sporadische Tierkrankheiten im Kriege, II, 668—747.
- Rothacker, A., Über den neuesten Stand der biochemischen Methoden zum Nachweis 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.
- Schallmayer, W., Einführung in die Rassenhygiene, II, 433—532.
- Schmitt, Hans, Kritische Zusammenfassung der Arbeiten über Hitzedesinfektion aus den Jahren 1914—1919, IV, 310—328.
- Schrader, E. (Erlangen), Neuere epidemiologische Erfahrungen auf dem Gebiete der Typhus- und Diphtherieausbreitung durch den bazillenausscheidenden Menschen, III, 43—112.
- Seiffert, G., Hygiene der Kriegsgefangenen in Deutschland, II, 166—231.
- Sleeswijk, J. G., Die Spezifität. Eine zusammenfassende Darstellung, I, 395—406.
- Solbrig (Breslau), Übersicht über den jetzigen Stand der Schulgesundheitspflege mit besonderen Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse, III, 221—288.
- Übersicht über die bei uns beobachteten Kriegsseuchen, im besonderen die Bekämpfungsmaßnahmen, V, 751—790.
- Süpfle, Karl, Das Wesen des Impfschutzes im Lichte der neueren Forschungen, I, 407—422.
- Tandler, Julius, Krieg und Bevölkerung, II, 533—560.
- Vaughan, Victor C., Die Phänomene der Infektion, I, 372—394.
- Weichardt, Wolfgang (Erlangen), Die Leistungssteigerung als Grundlage der Proteinkörpertherapie, V, 275—328.
- Werner, H., Über den gegenwärtigen Stand der Quintanaforschung, III, 378 bis 390.
- Wolff, Georg (Berlin), Die Theorie, Methodik und Fehlerquellen der Weil-Felixschen Reaktion, V, 532 bis 596.
- Zeiß, Heinz (Hamburg), Das Bacterium vulgare (Proteus) Hauser, Diagnose u. menschenpathogenes Verhalten, V, 698—750.
- Zlocisti, Theodor (Berlin-Südende), Epidemiologie und Diagnostik des Fleckfiebers (Die Weil-Felixsche Reaktion), IV, 100 bis 203

B. Sachregister.

- Abfallstoffe, Beseitigung ders. im Felde und Trinkwasserversorgung, Th. Fürst. (München), II, 109—142.
- Abortus, spezifische Diagnostik, Prophylaxis und Therapie des durch den Bangschen Bazillus verursachten, M. Klimmer, I, 143 bis 188.
- Anaerobe Wundinfektionen, Eug. Fraenkel, II, 376—433.
- Anaphylaxieforschung, neuere Ergebnisse, R. Doerr, I, 257—371.
- Anaphylaxieforschung von 1914—1921, R. Doerr-Basel, V, 71—274.
- Bakterien, Mutationen bei, und anderen Organismen, Philipp Eisenberg, I, 28 bis 142.
- Bacterium vulgare (Proteus) Hauser, Diagnose und menschenpathogenes Verhalten, Heinz Zeiß (Hamburg), V, 698—750.
- Bazillenausscheider, Typhus- u. Diphtherieausbreitung durch dies., E. Schrader (Erlangen), III, 43—112.
- Bevölkerung, Krieg und, Julius Tandler (Wien), II, 533 bis 560.
- Chemotherapie in der Veterinärmedizin, Walter Frei und Robert Ackeret, III, 336—377.
- Desinfektion, Improvisation ders. im Felde, Th. Fürst (München), II, 143—165.
- s. a. Hitzedesinfektion.
- Diphtherieausbreitung durch den bazillenausscheidenden Menschen, neuere epidemiologische Erfahrungen, E. Schrader (Erlangen), III, 43—112.
- Dysenterieforschung, neuere Ergebnisse der, E. Pribram und W. Halle (Wien), II, 338—375.
- Eiweißchemische Vorstellungen, neuere, in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre, E. Herzfeld und R. Klinger (Zürich), IV, 282—309.
- Encephalitis lethargica, Werner Gottstein (Charlottenburg), V, 394—474.
- Fleckfieber, Epidemiologie und Diagnostik, Theodor Zlocisti (Berlin-Südende), IV, 100—203
- Über den jetzigen Stand der Lehre vom, Emil Gotschlich, (Saarbrücken) II, 232 bis 285.
- Weil-Felixsche Reaktion, s. Weil-Felixsche Reaktion.
- Fünftagefieber, s. Quintanaforschung.
- Fürsorgebestrebungen, sozialhygienische, E. G. Dresel (Heidelberg), V, 791—876.
- Gasbrand s. Wundinfektionen.
- Gasödemerkrankung, Ätiologie und spezifische Behandlung, F. Klose-Berlin, IV, 1—20.
- Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit und Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren, F. Rott, II, 561—621.
- Geschlechtskrankheiten im Kriege, heutiger Stand

- ihrer Bekämpfung, Wilhelm Gennerich (Kiel), II, 286—337.
- Heime, Neubauten ders., technische und wirtschaftliche Gesichtspunkte, s. Neusiedelungen.
- Hitzedesinfektion, Kritische Zusammenfassung der Arbeiten aus den Jahren 1914—1919 über, Hans Schmitt (München), IV, 310—328.
- Hygiene im Stellungskriege, Erich Hesse, II, 1—108.
- Hygienisches Laboratorium des „United States Public Health Service“, seine wissenschaftliche Tätigkeit, J. G. Fitzgerald, I, 1—27.
- Hygiene, soziale, Fürsorgebestrebungen, s. diese.
- Icterus infectiosus, s. a. Weilsche Krankheit.
- Immunisierung gegen Malleus, A. Marxer, IV, 383—396.
- Immunität, praktische Bedeutung ders. für die Prognose und Behandlung der Tuberkulose, Hermann v. Hayek (Innsbruck), III, 113—163.
- Immunitätslehre, Neuere eiuweißchemische 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.
- Infektion, die Phänomene der, Victor C. Vaughan, I, 372 bis 394.
- Influenzätiologie (s. a. Influenzaproblem), P. Huebschmann (Leipzig), V, 19—70.
- Influenzaproblem, R. Pfeiffer (Breslau), V, 1—18.
- Krieg und Bevölkerung, Julius Tandler (Wien), II, 533 bis 560.
- Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit und Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren, F. Rott (Berlin), II, 561—621.
- Kriegsgefangene in Deutschland, Hygiene ders., G. Seiffert, II, 166—231.
- Kriegsseuchen, Übersicht über die bei uns beobachteten, im besonderen die Bekämpfungsmaßnahmen, O. Solbrig (Breslau), V, 751 bis 790.
- Leistungssteigerung als Grundlage der Proteinkörpertherapie, Wolfgang Weichardt (Erlangen), V, 275 bis 328.
- Malaria und malariaähnliche Erkrankungen (Pappataci und Rekurrens), Epidemiologie, Diagnose und Prophylaxe, Th. Fürst (München), IV, 204—248.
- Malleus, Immunisierung gegen, A. Marxer, IV, 383—396.
- Massenernährung, rationelle, Gigon, Alfred (Basel), III, 164—220.
- Milzbrandforschung und Milzbrandbekämpfung, neue Ergebnisse, Kurt Poppe (Charlottenburg), V, 597 bis 697.
- Mikroorganismen, s. Bakterien.
- Mutationen bei Bakterien und anderen Mikroorganismen, Philipp Eisenberg, I, 28 bis 142.
- Neusiedelungen, Die technischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkte für die Gestaltung ders. und die Herstellung der Neubauten von Heimen und bescheidenen Wohnungen, H. Chr. Nußbaum (Hannover), IV, 329—382.
- Ödem, malignes, s. Gasödemerkrankung, Wundinfektionen.
- Pappataciefieber, s. Malaria.
- Paratyphaceen-Tierkrankheiten, W. Pfeiler (Bromberg) III, 289—335.
- Parenterale Verdauungsvorgänge, s. Verdauungsvorgänge.
- Perlsucht, s. a. Rindertuberkulose.
- Poliomyelitis anterior in Amerika, neuere Forschungen, J. G. Fitzgerald, I, 219 bis 230.
- Proteinkörpertherapie, Grundlagen der, Paul Kaznelson (Prag), IV, 249—281.
- Proteinkörpertherapie s. Leistungssteigerung.
- Unspezifische Therapie mit besonderer Berücksichtigung der, Martin Claus (Berlin), V, 329—393.
- Proteus vulgaris Hauser, Diagnose und menschenpathogenes Verhalten, Heinz Zeiß (Hamburg), V, 698 bis 750.
- Quintanaforschung, gegenwärtiger Stand der, H. Werner, III, 378—390.
- Rassenhygiene, Einführung in die, W. Schallmayer (Planegg-Krailling), II, 433 bis 532.
- Rekurrens, s. Malaria.
- Rindertuberkulose, Bekämpfung der, H. Haupt (Dresden), IV, 397—432.
- Rotz, s. a. Malleus.
- Säuglingsschutz s. Geburtenhäufigkeit usw.
- Säuglingssterblichkeit, Säuglingsschutz und Geburtenhäufigkeit in den ersten beiden Kriegsjahren, F. Rott (Berlin), II, 561—621.
- Schulgesundheitspflege, Übersicht über den jetzigen Stand der, mit besonderer Berücksichtigung d. durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse, Solbrig (Breslau), III, 221—288.
- Sozialhygienische Fürsorgebestrebungen, E. G. Dresel (Heidelberg), V, 791 bis 867.
- Spezifität, die, eine zusammenfassende Darstellung, J. G. Sleeswijk, I, 395—406.
- Stellungskrieg, Hygiene in dems. Erich Hesse, II, 1 bis 108.
- Syphilisdiagnostik, serologische, im Lichte der neueren Forschung, Traugott Baumgärtel (München), V, 475—531.
- 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.
- Tierseuchen und sporadische Tierkrankheiten im Kriege, M. Reuter (Nürnberg), II, 668—747.
- Trinkwasserversorgung und Beseitigung der Abfallstoffe im Felde, Th. Fürst (München), II, 109—142.
- Tuberkulose, Allgemeines über Entstehung und Bekämpfung im Frieden und Krieg,

- Hans Much (Hamburg), II, 622—667.
- Tuberkulose, praktische Bedeutung der Immunität für die Behandlung und Prognose der, Hermann v. Hayek (Innsbruck), III, 113—163.
- Tuberkulose-Immunität, J. Petruschky, I, 189—218.
- Typhusausbreitung durch den bazillenausscheidenden Menschen, neuere epidemiologische Erfahrungen E. Schrader (Erlangen), III, 43—112.
- Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches, Geiger (Straßburg), III, 1—42.
- Typhusimmunisierung, Frederick P. Gay, I, 231 bis 256.
- „United States Public Health Service“, die wissenschaftliche Tätigkeit des hygienischen Laboratoriums des, J. G. Fitzgerald, I, 1—27.
- Verdauungsvorgänge, parenterale, über den Stand der biochemischen Methoden zum Nachweis ders. (Abderhaldensche Reaktion, Weichardtsche Reaktion u. E. Rosenthals Serumdiagnose der Schwangerschaft.) A. Rothacker, I, 423—459.
- Veterinärmedizin, Chemotherapie in der, Walter Frei und Robert Ackeret, III, 336—336.
- Weil-Felixsche Reaktion, Theorie, Methodik und Fehlerquellen, Georg Wolff (Berlin), V, 532—596.
- Weil-Felixsche Reaktion, s. Fleckfieber.
- Weilsche Krankheit, Walther Fromme-Dahlem, VI, 21 bis 99.
- Wohnungen, s. Neusiedlungen.
- Wolhynisches Fieber, s. Quintanaforschung.
- Wundinfektionen, anaerobe, Eugen Fraenkel, II, 376 bis 433.