

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

FORTSETZUNG DES JAHRESBERICHTS
ÜBER DIE ERGEBNISSE DER IMMUNITÄTSFORSCHUNG

UNTER MITWIRKUNG HERVORRAGENDER FACHLEUTE

HERAUSGEGEBEN VON

PROFESSOR DR. WOLFGANG WEICHARDT
WIESBADEN

ACHTZEHNTER BAND

MIT 29 ABBILDUNGEN



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1936

ISBN-13:978-3-642-90536-0
DOI: 10.1007/978-3-642-92393-7

e-ISBN-13:978-3-642-92393-7

ALLE RECHTE, INSBESONDERE
DAS DER ÜBERSETZUNG IN FREMDE SPRACHEN,
VORBEHALTEN.
COPYRIGHT 1936 BY JULIUS SPRINGER IN BERLIN.
SOFTCOVER REPRINT OF THE HARDCOVER 1ST EDITION 1936

Einführung.

Eine sehr gründliche Darstellung des jetzigen Standes des Keuchhustenproblems eröffnet Band 18 unserer Ergebnisse. Für alle, die auf diesem Gebiete arbeiten wollen, wird die SCHLÜTERSche, aus dem Institut für experimentelle Therapie „EMIL VON BEHRING“-Marburg, stammende Bearbeitung unentbehrlich sein.

Von gleicher, grundlegender Bedeutung ist die Arbeit: „Fortschritte im Kampfe gegen die Geschlechtskrankheiten“ von J. BREGER-Berlin, der an der zentralen Stelle des R.G.A. einen selten vollständigen Überblick über dieses wichtige Gebiet hatte.

Einer der besten Kenner auf dem Gebiete der Tuberkuloseforschung, B. LANGE, aus dem Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch“, gibt eine eingehende Übersicht: „Die individuelle natürliche Widerstandsfähigkeit als Gestaltungsfaktor der Tuberkulose unter besonderer Berücksichtigung ihrer erblichen Grundlagen.“

„Die Züchtung des Variola-Vaccinevirus“, das Ziel jahrzehntelangen Forschens, ist im Zeitalter der Gewebeskultur gelungen. Die Bedeutung der PASCHENSchen Elementarkörperchen als ätiologisches Agens der Variola und Vaccine muß, wie E. HAAGEN, aus dem Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch“, sagt, heute als gesichert gelten. Dieser Mitarbeiter GILDEMEISTERS beschreibt diese interessante und praktisch wichtige Forschung in ihrem heutigen Umfange.

Eine ergänzende Darstellung der „Epidemiologie, Forschungsergebnisse und Bekämpfung der Psittacosis (Papageienkrankheit) in den Jahren 1931—1935“ war nötig, da seit dem Jahre 1931 zahlreiche neue Veröffentlichungen erschienen waren, die, wie aus der Bearbeitung von R. PFAFFENBERG, aus der medizinischen Universitäts- und Poliklinik Greifswald, hervorgeht, dazu beigetragen haben, das Wissen, die Epidemiologie und die Ätiologie der Psittacosis zu vertiefen und der Diagnose und der Bekämpfung damit eine feste Grundlage zu geben.

Wiesbaden, im Mai 1936.

Der Herausgeber.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
I. SCHLÜTER , Dr. W., Der Keuchhustenbacillus BORDET-GENGOU und das Keuchhustenproblem. (Mit 1 Abbildung)	1
II. BREGER , Oberregierungsrat Dr. J., Fortschritte im Kampfe gegen die Geschlechtskrankheiten unter besonderer Berücksichtigung bevölkerungspolitischer Gesichtspunkte	58
III. LANGE , Professor Dr. B., Die individuelle natürliche Widerstandsfähigkeit als Gestaltungsfaktor der Tuberkulose unter besonderer Berücksichtigung ihrer erblichen Grundlagen	123
IV. HAAGEN , Dr. E., Die Züchtung des Variola-Vaccinevirus. (Mit 6 Abbildungen)	193
V. PFAFFENBERG , Dr. R., Die Psittacosis (Papageienkrankheit) in den Jahren 1931—1935. (Mit 22 Abbildungen)	251
Namenverzeichnis	332
Sachverzeichnis	339
Inhalt der Bände I—XVIII	345

I. Der Keuchhustenbacillus BORDET-GENGOU und das Keuchhustenproblem¹.

Von

WILLY SCHLÜTER-Marburg a. d. L.

Mit 1 Abbildung.

Inhalt.

	Seite
I. Einleitung	1
II. Das Erkennen des BORDET-GENGOU-Bacillus	2
1. Die morphologische Diagnose	2
2. Die kulturelle Diagnose	3
3. Die hautbiologische Diagnose	6
4. Die serologische Diagnose	7
5. Die Differentialdiagnose gegenüber dem Influenzabacillus	8
6. Die Variabilität des Keuchhustenbacillus	12
III. Die Stoffwechselprodukte des BORDET-GENGOU-Bacillus	14
1. Das Keuchhusten-Endotoxin	14
2. Das Keuchhusten-Kulturfiltrat	17
3. Der Keuchhustenbakteriophage	18
IV. Auffinden und Nachweis des Keuchhustenbacillus	19
V. Übertragungsversuche	21
VI. Die Serologie des Keuchhustens	23
VII. Epidemiologie und Immunologie des Keuchhustens	26
VIII. Die spezifische Prophylaxe und Therapie des Keuchhustens	35
1. Die aktive Immunisierung	35
2. Die passive Immunisierung	40
IX. Die Methoden der Keuchhustendiagnose	42
1. Die bakteriologische Diagnose	42
2. Das Blutbild	44
3. Allergische Hautreaktionen	45
4. Serologische Diagnose	46
X. Das Keuchhustenproblem	49
Literatur	54

I. Einleitung.

Trotzdem BORDET und GENGOU im Jahre 1906 erstmalig den nach ihnen genannten Bacillus als den Erreger des Keuchhustens beschrieben, hat der Streit über die Ätiologie der Erkrankung nicht aufgehört. Wenn auch heute die Mehrzahl der Kliniker und Bakteriologen den Keuchhustenbacillus als den Erreger der Pertussis anerkennt, so gibt es doch andererseits eine nicht unbedeutende Zahl bedeutender Autoren, die dieser Auffassung noch nicht beitreten.

¹ Aus dem Institut für experimentelle Therapie „Emil von Behring“ Marburg a. d. L.

Es ist immerhin eigenartig, daß bei der großen Bedeutung dieser Krankheit im Kindesalter eine Klärung der Ätiologie noch nicht erzielt werden konnte. Die Hauptgründe der auf diesem Gebiet herrschenden Unstimmigkeiten scheinen uns im Bacillus selbst zu liegen, in der Eigentümlichkeit seines morphologischen, kulturellen und serologischen Verhaltens und der dadurch bedingten Ursache der bisher ungenügenden Differenzierung, der Schwierigkeit seines Nachweises und seiner Übertragung. In jüngerer Zeit sind eine Reihe von Arbeiten erschienen, die als wertvolle Ergänzung von schon zum Teil bekannten Feststellungen zu betrachten sind, andererseits aber wurde eine Menge von Beobachtungen gemacht, die imstande waren, Unstimmigkeiten zu erklären und Licht in das noch bestehende Dunkel zu bringen. Zu den grundlegenden Arbeiten von BORDET und GENGOU sind neuere Feststellungen hinzugekommen, die unsere Kenntnis über die Mikrobiologie, Immunbiologie und Serologie erweitert haben. Auch hinsichtlich der Ätiologie der Erkrankung sind wichtige Befunde erhoben worden, die wesentlich zur Klärung des ganzen Keuchhustenproblems beigetragen haben. Es erscheint uns daher wohl begründet, die einzelnen Charakteristica des Keuchhustenbacillus an Hand der in der Literatur vorliegenden und zum Teil eigenen Arbeiten zusammenzufassen und die Voraussetzungen, die ROBERT KOCH für den Erreger einer bestimmten Krankheit fordert, zu prüfen. Auch hinsichtlich der spezifischen Prophylaxe und Therapie des Keuchhustens, seiner Diagnose und seiner Epidemiologie sind weitere Gesichtspunkte hinzugetreten, deren zusammenfassende Darstellung wünschenswert erscheint. In dieser Reihenfolge sei deshalb auch vorgegangen.

II. Das Erkennen des BORDET-GENGOU-Bacillus.

1. Die morphologische Diagnose.

Der Keuchhustenbacillus BORDET-GENGOU ist ein kleines, unbewegliches, ovoides und obligat aerob wachsendes Stäbchen, ohne Sporen und Kapselbildung. Die Stäbchen sind oft so kurz, daß sie dem Aussehen von Mikrokokken gleichen, besonders bei Fortzucht auf festem Nährboden (GIESE), demgegenüber sie in flüssigem Nährboden, z. B. in 20%iger Blutbouillon, häufig längere Stäbchenform zeigen und auch oftmals in Kettenform wachsen. Neigung zur Pleomorphie und Scheinfädenbildung, wie z. B. beim Influenzabacillus, besteht nicht.

Der Keuchhustenbacillus ist gramnegativ, färbt sich aber mit allen Farbstoffen nicht gleichmäßig und zeigt eine ausgesprochene Tendenz zur Polfärbung. Diese soll mit der ungleichmäßigen Verteilung der Lipoidstoffe in den Bakterienleibern zusammenhängen (FUKUSHIMA). Die bipolare Färbung wird von BORDET-GENGOU, KLIMENKO u. a. als charakteristisch für den Keuchhustenbacillus angesehen. Sie ist jedoch nicht immer konstant und deutlich genug, um eine sichere morphologische Diagnose zu gestatten (KLEINSCHMIDT, GUNDEL und SCHLÜTER), ja die meisten der älteren Forscher betrachten sie hingegen diagnostisch als völlig ungeeignet. Die gegenteiligen Ansichten sind wohl im wesentlichen darauf zurückzuführen, daß bei der bisher bestehenden Unsicherheit in der Differenzierung des Keuchhustenbacillus von anderen hämoglobophilen Bakterien an Stelle von Keuchhusten- irrtümlicherweise Influenzabacillen untersucht wurden.

Die Polfärbung soll am besten mit Carbol-Toluidinblau (BORDET-GENGOU) oder mit KÜHNES Carbol-Methylenblau erzielt werden. Eine ausgezeichnete bipolare Färbung erhält man am einfachsten mit 6—10fach verdünntem Carbol-Fuchsin. Es genügt auch die einfache Gramfärbung, bei der man aber zweckmäßigerweise etwas stärker mit Fuchsin nachfärbt als bei der gewöhnlichen Gramfärbung, da der Keuchhustenbacillus sich im allgemeinen weniger intensiv färbt, besonders mit Toluidinblau oder Methylenblau, als Bakterien anderer Arten. Im Untersuchungsbetrieb wird man sich daher mit der einfachen Gramfärbung begnügen und seltener zu Spezialverfahren greifen, da man doch gleichzeitig immer das gramfärberische Verhalten anderer Bakterien prüfen muß.

Die morphologische Diagnose hat also insofern einen beschränkten Wert, als sie nur eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose gestattet, die der weiteren Bestätigung durch andere sichere Methoden, insbesondere durch das Kulturverfahren bedarf.

2. Die kulturelle Diagnose.

Der Bacillus BORDET-GENGOU stellt bei der Fortzucht außerhalb des menschlichen Organismus größere Ansprüche an künstliche Nährsubstrate als die große Anzahl der anderen Mikroorganismen. Die einfachen Nährböden, wie Bouillon und Agar, reichen für die Erstzucht nicht aus, sondern stets ist die Anwesenheit von Blut oder Hämoglobin dafür notwendig (BORDET-GENGOU, DEBRÉ, MARIE-PRÉTÉT, VALENTIN und RIVERS, FILDES, CHIEWITZ und MEYER u. a.) und auch für die Weiterkultivierung ist Zusatz von Blut notwendig, will man den Mikroorganismus in seinen biologischen und pathogenen Eigenschaften erhalten. Die außergewöhnlichen Erfordernisse an seine künstliche Zucht waren wohl der Grund, warum der Bacillus erst relativ spät kultiviert werden konnte (BORDET und GENGOU 1906), obwohl er schon 6 Jahre früher von den gleichen Autoren anlässlich einer Keuchhustenedemie im Auswurf von Kranken gefunden wurde.

BORDET und GENGOU verwendeten zur Zucht den nach ihnen benannten Kartoffel-Glycerin-Vollblut-Agar, der auch heute noch als Optimalnährboden für den Keuchhustenbacillus im Gebrauch ist. Da allgemein für die Erstzucht die sogenannte *Hustenaussaatmethodik* angewandt wird, so sei im folgenden die Herstellung des BORDET-GENGOU-Nährbodens zur „Hustenplatte“ beschrieben:

500 g geschälte Kartoffeln werden in Scheiben geschnitten und mit 1000 ccm destilliertem Wasser und 40 ccm Glycerin auf einem Brei ausgekocht. Die Menge des Wassers, die beim Auskochen verdampft, wird auf das Originalvolumen wieder ersetzt. Darauf wird der ganze Brei durch Gaze filtriert. Nunmehr werden zu 500 ccm des Filtrates die dreifache Menge 0,6% Kochsalzlösung und 60 g Agar zugesetzt und das Gemisch autoklaviert. Dieses Gemisch kann mehrere Monate im Eiskeller aufbewahrt werden.

Zur Herstellung des gebrauchsfertigen Nährbodens wird dieser „Kartoffel-Glycerin-agar“ geschmolzen, auf 45° abgekühlt und dann 25—50% frisches, defibriniertes steriles, auf 45° im Wasserbad erwärmtes Vollblut zugesetzt, gut durchmischt und dann in sterilen PETRI-Schalen oder Aluminiumschachteln ausgegossen. Der fertige Nährboden soll eine feste, hellrote Masse sein, die Oberfläche glatt und feucht.

Da auf dem BORDET-Medium makroskopisch sichtbare Kolonien erst nach 3—4tägiger Bebrütung auftreten, so ist von verschiedenen Seiten versucht worden, diesen Originalnährboden zu verbessern. Erwähnt seien nur die

Modifikationen, die entweder den ganzen Kartoffelextrakt (SHOETENSACK) oder einen Teil des Kartoffelauszuges (BAILY) durch Kartoffelstärke ersetzen, was technisch einfacher ist und die sonst häufig beobachteten Unsterilitäten bei Verwendung der natürlichen Kartoffel vermeidet. Das Wesentliche am BORDET-Agar ist der Gehalt an Vollblut, der möglichst hoch sein muß (bis zu 50%), um optimales Wachstum zu erzielen (BORDET-GENGOU, LANGER und WILDTGRUBE, SAUER und HAMBRECHT, GUNDEL und SCHLÜTER u. a.).

Was die Art des verwendeten Blutes betrifft, so soll Zusatz von Menschenblut am zweckmäßigsten sein, ebensogut auch Kaninchenblut (MANTEUFEL und DRESSLER). Bei Verwendung von Pferde- oder Rinderblut ist das Wachstum weniger üppig, auch sind die später beschriebenen kulturellen Charakteristica hierbei nicht so ausgeprägt. Die hohen Ansprüche des Keuchhustenbacillus an den außerordentlich hohen Blutgehalt erklären auch, warum der Keuchhustenbacillus nicht auf dem „LEVINTHAL-Nährboden“, der ein etwa 5% filtrierter Kochblutagar ist, wächst und ebenso nicht auf dem PFEIFFERSchen Taubenblutagar, auf dem nur kleine Mengen Taubenblut aufgestrichen sind. Daß es sich bei diesem letzten Nährboden nicht um ein spezifisches Versagen des Taubenblutes als Ergänzungsnährstoff für den Keuchhustenbacillus handelt, läßt sich dadurch beweisen, daß bei Taubenblutzusatz von 50% das Wachstum der BORDET-GENGOU-Bacillen ebenso gefördert wird wie bei Verwendung irgendeiner anderen Blutart (WILDTGRUBE). Neben dem Originalnährboden und seiner Modifikation haben sich für die *Weiterzüchtung* auch die einfachen Vollblutsubstrate mit 50% Vollblut für die Praxis als ausreichend erwiesen. Für die *Erstisolierung* ist jedoch zweckmäßig, den Original-BORDET-GENGOU-Nährboden zu verwenden, obwohl KLEINSCHMIDT auch mit einem 10%-Blutagar gleich gute Resultate sah. Der von KRAMAR angegebene Rinderhodenagar mit 5% Vollblut soll erst dann gutes Wachstum geben, wenn der Vollblutzusatz auf 50% erhöht wird (WILDTGRUBE).

Auch auf flüssigem Nährboden gedeiht der Keuchhustenbacillus, jedoch nur unter guten aerobiotischen Bedingungen. Empfohlen wurde dazu eine Bouillon mit je 1% Glycerin und Pepton, welcher 50% Vollblut zugesetzt war. Am vorteilhaftesten gießt man dieses flüssige Nährsubstrat in Kolben oder Schalen aus mit breitem Boden, in denen die Flüssigkeitsschicht höchstens 1 cm beträgt. Ältere Laboratoriumsstämme *können* schließlich auch in Serumbouillon oder Ascitesbouillon oder schließlich sogar in gewöhnlicher Bouillon wachsen.

Nach älteren Autoren soll das Wachstum des Keuchhustenbacillus an die Anwesenheit der im Blute vorhandenen vitaminartigen Wuchsstoffe X und V gebunden sein, wobei der X-Faktor thermostabil und der V-Faktor thermolabil ist. Da aber bei längerer Fortzüchtung die Keuchhustenbacillen ihre Hämoglobinophilie einbüßen, auf blutfreien Nährböden gedeihen, so scheinen sie im Laufe der Zeit auf die Wachstumsfaktoren X und V verzichten zu können. Nach LANGER und WILDTGRUBE ist der im Blute vorhandene, das Wachstum der Keuchhustenbacillen fördernde Stoff an Hämoglobin gebunden, der durch Hitze im feuchten Milieu wenig geschädigt wird, gegen Austrocknung aber sehr empfindlich ist und im Gegensatz zum X- und V-Faktor nicht in Lösung geht. Da kein Wachstum der BORDET-GENGOU-Bacillen auf filtriertem 50% Kochblutagar eintritt, muß nach der Meinung dieser Autoren der Wachstumsfaktor von den X- und V-Faktoren grundverschieden sein.

Für den täglichen Laboratoriumsgebrauch empfiehlt sich die Verwendung fester Nährböden, am besten in Form der oben beschriebenen Hustenplatte.

Bei der Erstisolierung wachsen die Keuchhustenbacillen hierauf jedoch überaus langsam. Makroskopisch sichtbare Kolonien sind erst nach 3—4tägiger Bebrütung bei 37—37,5° sichtbar. Sie sind klein, etwa 1 mm im Durchschnitt, vollkommen rund, halbkugelig, grauweißlich aussehend, mit scharfem Rand und transparent. Die Oberfläche ist vollkommen glatt und glänzend, wie „Quecksilbertröpfchen“ aussehend (CHLEWITZ-MEYER); bei Betrachtung im auffallenden Licht ist eine dunkle Zone um die Kolonien herum zu sehen, bei durchfallendem Licht erscheint diese einschließlich der Kolonie heller als das umgebende Medium. Dies ist charakteristisch für Keuchhustenbacillen und bedingt durch Hämolyse der roten Blutkörperchen (Hämatotoxinbildung). Die Hämolyse tritt am deutlichsten auf bei Verwendung von Kaninchen- und Menschenblut, besonders wenn man den Nährboden in ziemlich dünner Schicht ausgießt, ist dagegen schlechter zu erkennen bei Verwendung von Pferdeblut.

Bei weiteren Passagen tritt makroskopisch sichtbares Wachstum schon nach 48 Stunden auf, bei älteren Laboratoriumsstämmen sogar nach 24 Stunden. Auf dieses unterschiedliche Verhalten der An- und Subkulturen in bezug auf zeitliches Auftreten der Kolonieforn sei ausdrücklich hingewiesen. Überhaupt ist prinzipiell bei Betrachtung des kulturellen Verhaltens zu unterscheiden zwischen frischisolierten Stämmen und alten Laboratoriumsstämmen. Frisch isolierte Keuchhustenbacillen wachsen optimal auf BORDET-Agar mit 50% Vollblutzusatz, nicht auf dem filtrierteu LEVINTHAL-Agar, spärlich auf dem unfiltrierten LEVINTHAL-Agar (mit 50% Blut), nicht auf Ascitesagar, Serumagar oder gewöhnlichem Agar. Im Gegensatz dazu verhalten sich ältere Stockstämme bezüglich ihres Wachstums auf diesen Nährböden verschieden. Da, wie schon gesagt, der Keuchhustenbacillus im Laufe seiner Fortzüchtung seine hämoglobinophilen Eigenschaften einbüßt, so kann man ihn auf Nährböden mit vermindertem Blutgehalt gewinnen, bis er schließlich auf den Blutzusatz vollständig verzichten kann. Dementsprechend können ältere Keuchhustenstämme auf LEVINTHAL-Agar, Serumagar, Ascitesagar und schließlich sogar auf gewöhnlichem Agar zum Wachstum kommen. Auch in der Form der Kolonienbildung verhalten sich frische und alte Stämme verschieden. Frisch isolierte Keuchhustenbacillen zeigen ein nicht so üppiges Wachstum, ihre Kolonien sind kleiner, glänzender und durchsichtiger, während ältere Stämme in üppigen grauweißlichen Strichen wachsen, die z. B. auf unfiltriertem LEVINTHAL-Agar nach 72 Stunden ein perlmutterartiges, silberglänzendes Aussehen annehmen können (GUNDEL und SCHLÜTER).

Der Bacillus BORDET-GENGOU ist also *dadurch charakterisiert*, daß er in frisch gezüchtetem Zustand nur auf bluthaltigen Nährböden wächst. Der optimale Nährboden ist der BORDET-GENGOU-Kartoffel-Glycerinagar mit 50% Menschen- oder Kaninchenblut. Zur Weiterzüchtung eignen sich auch die gewöhnlichen Vollblutagarnährsubstrate. Das typische Wachstum auf diesen Nährböden, die Form der Kolonienbildung, ist charakteristisch für den Keuchhustenbacillus. Frisch gezüchtete Stämme wachsen nicht auf filtriertem LEVINTHAL-Agar, Taubenblutagar, Serumagar, Ascitesagar oder gewöhnlichem Agar. *Diese kulturellen Merkmale des Keuchhustenbacillus in Verbindung mit seinem morphologischen Aussehen und gramfärberischen Verhalten sind voll ausreichend, um sie als artkennzeichnend anzusehen.*

3. Die hautbiologische Diagnose.

DOLD hat in systematischer Weise die örtliche Gewebswirkung der beim Menschen hauptsächlich in Betracht kommenden Bakterien geprüft und dabei so charakteristische Unterschiede gefunden, auch innerhalb der einzelnen Bakterienarten, daß die intracutane Injektion lebender Bakterien „oft als eine wertvolle Ergänzung der bakteriologischen Diagnostik empfohlen werden kann“.

Nach den Arbeiten DOLDS ist, wohl zufälligerweise, eine vergleichende Prüfung der Bakterien der hämoglobinophilen Gruppe hinsichtlich ihres gewebshistologischen Verhaltens nicht vorgenommen worden. Von den Influenzabacillen schreibt DOLD, daß sie beim Meerschweinchen eine geringfügige Rötung und Infiltration, eine sehr kleine Papel, hervorgerufen haben. KASAHARA beobachtete schon früher, daß nach intracutaner Impfung von Influenzabacillen beim Kaninchen eine entzündliches Ödem mit scharfer Umgrenzung entstand, beim Meerschweinchen eine flache violette Papel auftrat.

Bezüglich des gewebshistologischen Verhaltens von Keuchhustenbacillen sah TAHAGI gelegentlich bei der Prüfung der Pathogenität und der Virulenz bei der intracutanen Impfung mit lebenden Bakterien und mit Endotoxinen am Meerschweinchen, daß in der Regel 24—48 Stunden später am Orte der Injektion eine runde, dunkel violette Hautverfärbung sich zeigte, die von einem inneren blaßroten und äußeren intensiv rot gefärbten Hof umgeben war und im späteren Verlauf nekrotisierte, nachdem auch schon BORDET und GENGOU auf ähnliche Reaktionen bei subcutaner Einverleibung ihrer Bacillen hingewiesen haben. Das mikroskopische Bild der Hautläsionen zeigte eine Lockerung des Bindegewebes im Corium und subcutanen Gewebe, ferner eine Infiltration, die hauptsächlich aus polynucleären Leukocyten bestand. Die Blutgefäße waren stark erweitert und gefüllt. Im Corium und subcutanen Gewebe und in der Muskelschicht bemerkte man Blutungsherde. OKUTANI, der als Injektionsstelle die Haut der inneren Fläche des Kaninchenohres wählte, hat diese Feststellungen von TAHAGI später bestätigen können.

Nach dem von DOLD angegebenen Verfahren vermochten GUNDEL und SCHLÜTER festzustellen, daß echte Keuchhustenbacillen nach intracutaner Einverleibung lebender Keime in die pigmentarme Haut von Albinokaninchen, aber auch von Meerschweinchen, ein gänzlich anderes Bild bedingen, als die ihnen ähnlichen Influenzabacillen. Keuchhustenbacillen riefen, oft schon nach 12—18 Stunden, eine kreisrunde, etwas erhabene Infiltration am Orte der Injektion hervor, die weißlich oder nur geringfügig gerötet war und in kurzer Zeit sich bläulich verfärbte als Ausdruck der ersten Anzeichen einer hämorrhagischen Nekrose. Die Infiltration ließ bald nach, während sich die bläuliche Verfärbung immer mehr verstärkte und sich innerhalb 24—48 Stunden nach der Injektion zur typischen Nekrose entwickelte. Etwa vom 4. Tage nach der Injektion begann der Heilungsprozeß, indem der nekrotische Schorf sich allmählich abstieß. Ein anderes Bild sah man bei Influenzabacillen. Etwa 12—24 Stunden nach der intracutanen Applikation der gleichen Menge lebender Keime trat eine große erhabene Infiltration auf, die rund oder oval mit mehr oder weniger starker Erythembildung verbunden war und in der Mitte vielfach eine winzige eitrige Pustel zeigte, die aber nach wenigen Tagen zerfiel. Die typischen Bilder der Infiltration und des Erythems waren nach 48—72 Stunden am ausgeprägtesten und klangen dann allmählich bis zur restitutio ad integrum ab. Eine Nekrose trat selbst bei der Prüfung virulentester, frisch während einer Grippeepidemie gezüchteter Influenzabacillen auch in größten Dosen niemals auf (Abbildungen vgl. GUNDEL und SCHLÜTER).

Da sich dieses gewebshistologische Verhalten als stets sicher und immer zutreffend erwies, ist damit ein einfaches Verfahren zur Diagnose des Keuchhustenbacillus und zugleich eine Abgrenzung gegenüber dem Influenzabacillus gegeben. In der

praktischen Durchführung dieser Methode geht man so vor, daß man sich von zu identifizierenden hämoglobinophilen Bakterienstämmen oder von auf Hustenplatten gewachsenen verdächtigen Kolonien, die man zum Zwecke der Gewinnung größerer Mengen nochmals überimpft, eine Aufschwemmung von 5 Milliarden Keimen pro Kubikzentimeter in physiologischer Kochsalzlösung herstellt und anschließend 0,2 ccm in die enthaarte Rückenhaul eines Albinokaninchens intracutan injiziert. Selbstverständlich muß man sich vorher noch durch Anfertigung eines Grampräparates davon überzeugen, ob es sich auch mikroskopisch und färberisch um Keuchhusten- oder Influenzabacillen ähnliche Stäbchen handelt. Nach 24 und 48 Stunden werden die auftretenden Reaktionen abgelesen. Entsteht eine rundliche, 1—2 cm im Durchschnitt große Nekrose, die oftmals von einem weißlichen, ischämischen Ring umgeben ist, dann kann auf Keuchhustenbacillen geschlossen werden, zeigt sich dagegen eine erhabene Infiltration mit Erythembildung, dann handelt es sich um Influenzabacillen.

Das gewebsbiologische Verhalten ist typisch für alle Keuchhustenstämme, ob sie frisch gezüchtet oder ältere Laboratoriumsstämme sind, sie unterscheiden sich untereinander nur in dem Grad und der Stärke der Nekrosebildung. Man kann deshalb quantitativ den Grad der Giftbildung bestimmen. Die hautbiologische Prüfung hat in der Praxis für die Auswahl geeigneter Keuchhustenstämme für die Herstellung von Vaccinen Bedeutung und ferner auch für die Auswahl geeigneter Stämme zur Gewinnung hochwertiger Gifte (vgl. S. 36 u. S. 15).

4. Die serologische Diagnose.

Die Identifizierung des Keuchhustenbacillus kann auch mit serologischen Methoden vorgenommen werden. Frühzeitig wurde dazu die *Agglutination* herangezogen. BORDET und GENGOU benutzten hierfür ein hochwertiges Pferdeimmenserum, welches durch mehrfache Injektion von steigenden Dosen echter Keuchhustenbacillen gewonnen wurde. Solche Immunsere agglutinierten noch in hohen Verdünnungen Keuchhustenbacillen, z. B. 1:5000. — 1:10000. Einfacher lassen sich geeignete Immunsere von Kaninchen gewinnen.

Die Gewinnung der Kaninchen-Immunsere geschieht am besten in der Weise, daß eine Aufschwemmung schonend bei 56° eine Stunde lang im Wasserbad abgetöteter Keuchhustenbacillen, am besten von einem frisch gezüchteten virulenten Keuchhustenstamm, in steigenden Mengen 6mal in 5tägigen Abständen intravenös injiziert werden. Bei der 6. Injektion werden die Tiere mit lebenden Keuchhustenbacillen gespritzt und dann 6—8 Tage nach der letzten Injektion entblutet. Die Sera werden zweckmäßig ohne Carbolzusatz steril in Ampullen abgeschmolzen und im Eisschrank aufbewahrt. Da die Kaninchen im Verlaufe der Immunisierung mit Keuchhustenbacillen stark abmagern und auch sehr leicht eingehen können, ist es erforderlich, mit der Dosierung vorsichtig vorzugehen und nicht gleich mit hohen Keimzahlen zu beginnen.

SHOETENSACK demonstrierte in seinen Versuchen, daß nur frisch isolierte Stämme stark antigen sind, während im Gegensatz dazu alte Laboratoriumsstämme ihre antigene Wirkung verloren haben und keine Agglutininbildung beim Tiere mehr hervorrufen. Es ist daher notwendig, zur Identifizierung von BORDET-GENGOU-Bacillen durch die Agglutination nur solche Immunsere zu verwenden, die vermittels frisch vom Keuchhustenkranken isolierten Stämmen hergestellt wurden. Für die Agglutination ist auch der Nährboden, auf dem der Bacillus wächst, von großem Einfluß. BORDET und SLEESWIJK unterschieden schon auf Grund ihres verschiedenen agglutinatorischen Verhaltens zwischen

einem Blutbacillus und einem Agarbacillus, da Keuchhustenbacillen, die auf Ascitesagar z. B. kultiviert waren, nur nach längerer Bindungszeit und dann erst undeutlich agglutinierten. Die Keuchhustenbacillen sind daher am besten auf dem Kartoffelglycerinagar mit 50% Vollblut (s. S. 3) zu kultivieren. Die oft störende Neigung zur Spontanagglutination fällt meistens schon durch diese Züchtung fort. Verschiedene H-Ionenkonzentration zeigte auf dem Agglutinationsgrad keinen Unterschied (BENJASCH, FISCHER).

Zur Identifizierung des Keuchhustenbacillus kann man sich entweder der Probeagglutination im hängenden Tropfen bedienen, oder der üblichen Agglutinationsreaktion im Sinne der WIDAL-Reaktion. Die Agglutination wurde früher vielfach als ausschlaggebende Reaktion zur Stellung der Diagnose des Keuchhustenbacillus benutzt. Heute ist sie durch die stets sichere Kultur, die doch in jedem Falle zur Identifizierung angelegt werden muß, zugunsten dieser überflüssig geworden. Verschiedentlich wurde sie jetzt noch von belgischen und französischen (MARIÈ und PRÉTÉT, FONTEYNE) und von amerikanischen Autoren (HENDRICK, PEARL und ELDERING) angewandt.

Zur Abgrenzung des Keuchhustenbacillus, insbesondere zur Differenzierung gegenüber dem Influenzabacillus, ist jüngst auch mit Erfolg die *Komplementbindungsreaktion* herangezogen worden (GUNDEL und SCHLÜTER). Die unspezifischen Reaktionen, denen man bei der Durchführung der Komplementbindungsreaktion bei Verwendung bakterieller Antigene zahlreich begegnet, konnten durch das Ansetzen der Reaktion bei 0° vermieden werden. Für die Gewinnung der Immunsera empfiehlt sich ebenfalls besonders ausgewählte Stämme zu verwenden, da nicht jeder Keuchhustenstamm hierfür geeignet ist. Eine Abhängigkeit des Stammes von seinem Blutnährstoffbedürfnis wie bei der Agglutination scheint für die Komplementbindungsreaktion nicht zu bestehen. Ausschlaggebend scheint nur seine antigene Wirkung zu sein, die wiederum von seinem Alter, seiner Toxizität und Virulenz abhängt. Es empfiehlt sich daher, die Immunsera stets mit frisch gezüchteten virulenten und toxischen Stämmen herzustellen (siehe oben). Für die Identifizierung der Kultur des Keuchhustenbacillus im Gang eines Laboratoriumbetriebes kommt die Komplementbindungsreaktion wegen ihrer Umständlichkeit natürlich nicht in Betracht, zumal im hautbiologischen Verhalten und im Kulturverfahren sichere und einfachere Methoden zur Identifizierung des Keuchhustenbacillus zur Verfügung stehen. Bei kulturell sich atypisch verhaltenden Laboratoriumsstämmen kann sie jedoch verwandt werden.

5. Die Differenzierung zwischen Keuchhustenbacillus und Influenzabacillus.

Der Keuchhustenbacillus BORDET-GENGOU hat, wie schon erwähnt, in seinem biologischen Verhalten gewisse Ähnlichkeiten mit einem anderen Mikroorganismus der hämoglobinophilen Gruppe, dem PFEIFFERSchen Influenzabacillus, so daß lange Zeit vor der genauen Kenntnis über den biologischen Charakter des BORDET-GENGOU-Bacillus dieser von dem Influenzabacillus nicht unterschieden werden konnte.

Durch verschiedene Dinge ist eine Verwirrung in die Frage der Differenzierung von Keuchhusten- und Influenzabacillen getragen worden.

1. Durch die Tatsache, daß Keuchhusten- und Influenzabacillen zusammen beim Keuchhusten vorkommen oder, daß im späteren Stadium der Keuchhustenerkrankung

an Stelle des Keuchhustenbacillus der Influenzabacillus tritt, der die bedeutungsvolle und prognostisch-ungünstige Komplikation der Bronchitis oder Pneumonie allein oder mit anderen Bakterien (Pneumokokken, Streptokokken) zusammen übernimmt, worauf JOCHMANN schon hingewiesen hat. Wir selbst waren durch letztere Tatsache getäuscht worden, indem wir die aus Keuchhusten gezüchteten hämoglobinophilen Bacillen anfänglich für Keuchhustenbacillen hielten, bis es uns später gelang, diese als Influenzabacillen nachzuweisen.

2. Beruht die Verwirrung in der Unterscheidungsfrage darauf, daß bei der Züchtung der Keuchhustenbacillen aus Keuchhustenfällen nicht der BORDET-GENGOU-Kartoffel-Glycerinvollblutagar verwandt wurde, auf dem, wie an anderer Stelle beschrieben, die Keuchhustenbacillen optimal wachsen, sondern Nährbodensubstrate, die wohl für andere hämoglobinophile Bacillen, wie eben den Influenzabacillus, geeignet waren, nicht aber für den Keuchhustenbacillus. So können wir uns auch die negativen Differenzierungsergebnisse von BACHMANN und BURGHARD erklären, die für die Erstisolierung des Keuchhustenbacillus den für Influenzabacillus optimalen LEVINTHAL-Nährboden verwandten, auf dem, wie bereits erwähnt, der BORDET-GENGOU-Bacillus meist überhaupt nicht anwächst.

Eine 3. Fehlerquelle, worauf besonders MANTEUFEL und DRESSLER aufmerksam machen, ist die Bevorzugung der Ausstrichplatte, auf der man bei Untersuchung von Sputum und Tupferabstrichen aus dem Nasenrachenraum in der Regel ein viel zu reichliches Wachstum der Begleitbakterien erhält, die die Auffindung der langsam wachsenden Keuchhustenbacillen erschwert und unmöglich macht, zumal, wenn noch Blutnährböden, wie z. B. Kaninchenblutagar, verwandt werden, der auch das Wachstum der PFEIFFERSCHEN Influenzabacillen begünstigt. Diese Fehlerquelle ist zu vermeiden durch Bevorzugung der CHIEWITZ-MEYERSCHEN Hustenplattenmethodik (s. S. 43), die weit bessere Ergebnisse bringt. Die bislang bestehenden Differenzierungsschwierigkeiten werden noch dadurch erhellt, daß MANTEUFEL und DRESSLER einige von den ihnen eingeschickten „Keuchhustenstämmen“ als „Influenzabacillen“ erkennen mußten und auch GUNDEL und SCHLÜTER konnten unter 54 der eingesandten Keuchhustenstämmen nur 34 als solche diagnostizieren, während die anderen 20 sich als Influenzastämme erwiesen.

Da die Differenzierung zwischen Keuchhusten- und Influenzabazillen schwierig ist und die Unterscheidungsmerkmale noch nicht hinreichend bekannt sind, so seien im folgenden die einzelnen Charakteristica beider Mikroorganismen zusammenfassend gegenübergestellt.

Morphologisch sind bekanntlich beide Bakterienarten schlanke, gramnegative Stäbchen. Das Keuchhustenstäbchen ist jedoch in der Mitte weniger gefärbt, wodurch das Aussehen der „Polfärbung“ zustande kommt, wohingegen das Influenzastäbchen durchweg gleichmäßig und oft auch länger ist. Zur Färbung eignet sich sowohl die Carboltoluidinblau-, Nilblau- als auch die Gramfärbung. Nach Angaben von ARIMICHI soll der Keuchhustenbacillus noch in 0,0001% Nilblausulfatlösung gefärbt werden, dagegen der Influenzabacillus in dieser Verdünnung ungefärbt bleiben. Influenzabacillen neigen stets oder oft zur Pleomorphie- und Scheinfädenbildung, Keuchhustenbacillen dagegen nie. Damit ist zwar eine Unterscheidung beider Mikroorganismen möglich, jedoch für eine stets sichere Artdiagnose nicht ausreichend, da diese Merkmale nicht immer deutlich und konstant sind.

Dagegen ist das *kulturelle Verhalten* der Keuchhusten- und Influenzabacillen ein unterschiedliches und zur Differentialdiagnose vollkommen ausreichend. So wächst der frisch gezüchtete Keuchhustenbacillus optimal nur auf dem „BORDET-GENGOU-Kartoffel-Glycerinvollblutagar“ und seinen Modifikationen, dagegen nicht auf dem üblichen „LEVINTHALSCHEN Kochblutagar“ oder auf dem „Schokoladenagar“, demgegenüber der Influenzabacillus auf diesen letzteren beiden Nährsubstraten besonders gut gedeiht, während sein Verhalten auf dem

BORDET-Agar je nach der verwendeten Blutart ein unterschiedliches ist. So tritt auf BORDET-Agar mit Menschenblut kein Wachstum des Influenzabacillus auf, während mit Kaninchen- oder Pferdeblut dagegen gutes Wachstum (MANTEUFEL und DRESSLER) erfolgt. Zur Unterscheidung beider Bakterienarten ist auch der PFEIFFERSche Taubenblutagar geeignet, auf dem der Influenzabacillus gut zu züchten ist, während der Keuchhustenbacillus nur unter Verwendung außerordentlich hoher Blutmengen gedeiht (LANGER und WILDTGRUBE). Während Keuchhustenbacillen zur Ausbildung makroskopisch erkennbarer Kolonien bei Ankulturen auf dem BORDET-Agar 3—4 Tage benötigen, bei weiteren Subkulturen etwa 48 Stunden, erscheinen die Influenzokolonien gut erkennbar bereits nach 18—24stündiger Bebrütung.

Von besonderer differentialdiagnostischer Bedeutung ist der von KLEINSCHMIDT angegebene 10%ige Vollblutagar mit Zusatz von 1—2% Traubenzucker. Da jedoch bei der Erstzüchtung bzw. bei der Weiterzüchtung ein 10%iger Blutgehalt für das Wachstum der Keuchhustenbacillen nicht ausreichend ist, ist es zweckmäßig, den Blutgehalt auf 25% zu erhöhen. Auf diesen Nährböden wachsen Keuchhustenbacillen nach 48stündiger Bebrütung in grauweißlichen Strichen und zeigen nach weiteren 24 Stunden eine deutliche Hämolyse. Demgegenüber wachsen die Influenzabacillen auf diesem Nährboden gehemmt und in Einzelkolonien, die transparent erscheinen und bei durchfallendem Licht eine schwärzlich grünliche Verfärbung bedingen (GUNDEL und SCHLÜTER). Diese Merkmale kommen besonders gut zum Ausdruck, wenn die Nährboden schicht ziemlich dünn in den PETRI-Schalen ausgegossen ist.

Für die weitere differentialdiagnostische Untersuchung empfiehlt sich dringend die Betrachtung der Platten mit dem ZEISSLERSchen Plattenkulturmikroskop, auf die KLEINSCHMIDT zuerst aufmerksam machte. Die Kolonien des Bacillus BORDET-GENGOU sind nach 48stündiger Bebrütung scharf umrandet, kreisrund, weniger durchsichtig aber auffallend glänzend, sowie stark spiegelnd, wie „Quecksilbertröpfchen“ glänzend. Die Oberfläche ist nie abgeflacht, sondern auch nach längerem Brutschrankaufenthalt stets halbkugelig gewölbt. Demgegenüber erweist sich die Kolonie des Influenzabacillus nach 48stündiger Bebrütung als unscharf umrandet, mehr abgeflacht und oft mit Auszackungen und Erhebungen versehen, wobei die Oberfläche matt und rauh wie bei R-Formen anderer Mikroorganismen erscheint. In der Mitte der Influenzokolonie zeigt sich eine Dellenbildung, oftmals mit kleiner, zentraler Erhebung, wobei der Rand wallartig aufgeworfen ist (Abbildungen bei GUNDEL und SCHLÜTER). *Dieses unterschiedliche Verhalten auf dem Traubenzuckervollblutagar ist so charakteristisch und so konstant, daß es für die Artdiagnose vollkommen ausreicht.* Diese Merkmale treten nicht nur bei Ankulturen oder frischen Stämmen auf, sondern gelten auch für die älteren bzw. degradierten Keuchhustenstämmen. Dies ist um so wichtiger, da gerade, wie im Abschnitt über das kulturelle Verhalten bereits erwähnt, der Keuchhustenbacillus bei längerer Fortzüchtung allmählich Umwandlungen durchmacht, die die Ansprüche an Nährböden anders gestalten. Zu diesen differentialdiagnostischen Feststellungen kommt noch eine weitere Beobachtung, die ebenfalls noch eine Erwähnung verdient. Influenzabacillen zeigen stets Ammenwachstum (NEISSER), Keuchhustenbacillen dagegen nie. Influenzabacillen entwickeln einen ganz charakteristischen Geruch, der bei Keuchhustenbacillen fehlt.

Eine *stets sichere* Differenzierung beider Mikroorganismen ist durch das *hautbiologische Verhalten* gegeben. Keuchhustenbacillen zeigen nach intracutaner Einverleibung einer Aufschwemmung lebender Kulturen in die enthaarte Haut von Kaninchen oder Meerschweinchen nach 24—48 Stunden eine deutliche Nekrose, oft mit einer weißen, ischämischen Randumgebung, während Influenzabacillen selbst bei Verwendung größter Keimzahlen nur eine Infiltration mit wechselnd starker Ödembildung aufweisen (GUNDEL und SCHLÜTER).

Eine Differenzierung beider Mikroorganismen ist auch auf *serologischem Wege* möglich. Die Agglutination ist zur Artdiagnose nur dann geeignet, falls man zur Herstellung spezifischer Immunsera nur frisch gezüchtete Stämme verwendet (SHOETENSACK), die also durch Gewöhnung an künstliche Nährsubstrate ihre biologischen Eigenschaften wenig oder noch gar nicht verändert haben. Die Diagnose vermittelt der Agglutination wird oft nur dadurch erschwert, daß häufig Neigung zu Spontanagglutination auftritt, die hauptsächlich beim Influenzabacillus sich als sehr störend bemerkbar macht. Zur Unterscheidung des Keuchhustenbacillus vom Influenzabacillus ist ebenfalls die Komplementbindungsreaktion geeignet, jedoch auch hier mit der Einschränkung, daß nur geeignete Immunsera und eine besonders sorgfältig eingestellte Methodik angewendet werden (GUNDEL und SCHLÜTER). Keuchhustenbacillen reagieren nur mit geeigneten Keuchhustenimmunsereen, nicht aber mit Influenzaimmunsereen, Influenzabacillen nur mit Influenzaimmunsereen und nicht mit Keuchhustenimmunsereen.

Die Ausführung dieses Abschnittes beweist, daß ohne besondere Schwierigkeit eine durchaus einwandfreie Differenzierung des echten Keuchhustenbacillus vom Influenzabacillus durchzuführen ist.

Der Übersicht halber seien die einzelnen Charakteristica beider Mikroorganismen in folgender Tabelle zusammengestellt, wobei zu bemerken ist, daß die Angaben hauptsächlich für die Ankulturen und ersten Subkulturen gültig sind.

<i>Keuchhustenbacillus:</i>	<i>Influenzabacillus:</i>
Mit Fuchsin, Gramfuchsin oder Carbol-toluidinblau meistens Polfärbung.	Keine Polfärbung.
Keine Neigung zu Pleomorphie und Bildung von Involutionsformen.	Neigung zu Pleomorphie und Scheinfädenbildung.
Kein Ammenwachstum.	Ammenwachstum.
Braucht in den ersten Generationen Blut zum Nährboden, später nicht mehr.	Wächst nur bei Gegenwart von Hämoglobin.
Optimales Wachstum auf Kartoffel-Glycerinagar und seinen Modifikationen mit 50% Vollblut.	Optimales Wachstum auf LEVINTHAL-Agar oder Schokoladenagar.
Erscheinen makroskopisch sichtbarer Kolonienformen bei der Erstkultur auf BORDET-Agar nach 3—4 Tagen, nach Weiterimpfung nach 24—48 Stunden.	Gute Kolonien stets nach 18—24 Stunden.
<i>Differenzierung:</i>	<i>Differenzierung:</i>
Keuchhustenbacillus:	Influenzabacillus:
Kartoffel-Glycerinagar mit Menschenblut: optimales Wachstum. (Mit Kaninchenblut: gutes Wachstum.)	Kartoffel-Glycerinagar mit Menschenblut: kein Wachstum. (Mit Kaninchenblut: gutes Wachstum.)
PFEIFFERSCHER Taubenblutagar (5% Taubenblut): kein Wachstum.	PFEIFFERSCHER Taubenblutagar (5% Taubenblut): gutes Wachstum.

25% Vollblutagar mit 1—2% Traubenzucker: Kolonien scharf umrandet, kreisrund, undurchsichtig, auffallend glänzend, bei auffallendem Licht wie Quecksilbertröpfchen.

Nach 48stündiger Bebrütung Hämolyse bzw. Aufhellung um die Kulturen durch Hämotoxinbildung bei Vollblutagar mit Traubenzuckerzusatz.

Gewebsbiologisches Verhalten: Wechselnd starke Nekrose!

Komplementbindung und Agglutination nur bei Anwesenheit des spezifischen Immunkörpers (Keuchhustenimmunsersa oder Keuchhustenpatientensera).

25% Vollblutagar mit 1—2% Traubenzucker: weniger scharf umrandet, mehr abgeflacht, nicht glänzend und nicht spiegelnd, Oberfläche rau, in der Mitte oft Dellenbildung, Rand wallartig aufgeworfen.

Keine Hämolyse und keine Aufhellung, sondern bei durchfallendem Licht schwärzlich-grünliche Verfärbung bei Vollblutagar mit Traubenzuckerzusatz.

Gewebsbiologisches Verhalten: wechselnd starke Infiltration und Erythembildung.

Komplementbindung (weniger gut Agglutination) mit spezifischen Immunkörpern (Influenzaimmunserum), nicht mit Keuchhustenimmun- oder Keuchhustenpatientenserum.

6. Die Variabilität des Keuchhustenbacillus.

Eine besondere Besprechung verdienen die Studien über den biologischen Charakter des Keuchhustenbacillus im Hinblick auf seine Typen und Varianten. Eine ausführliche Darstellung dieser Frage erscheint um so notwendiger, als Untersuchungen hierüber erst neueren Datums sind. Aber gerade auf diesem Gebiete würde eine einwandfreie Klarstellung zu wesentlich neueren Erkenntnissen im biologischen Verhalten des BORDET-GENGOU-Bacillus beitragen und damit zur weiteren Klarstellung des Keuchhustenproblems.

Schon BORDET machte im Verein mit SLEESWIJK die interessante Beobachtung, daß die frisch isolierten Mikroorganismen sich von alten Stockstämmen durch ihre verschiedene Agglutinabilität unterscheiden, so daß BORDET zwischen dem aus dem Körper frisch gezüchteten „Blutbacillus“ und dem „Agarbacillus“ unterschied. Auch KRUMWIEDE, MISHULOW und OLDENBUSCH stützten sich auf die Agglutination und fanden mit ihrer Hilfe in New York zwei Varianten, einen Typus B, der mit dem BORDET-GENGOU-Bacillus identisch ist und einen Typus A, der nur durch sein homologes Serum agglutiniert wird. Durch Untersuchung von ZINSSER in Boston, KRISTENSEN in Kopenhagen, DEBRÉ, MARIE und PRÉTÉT in Frankreich wurde jedoch festgestellt, daß es zwei Varianten *nicht* gibt. In jedem Falle gehörten die rein gezüchteten Stämme dem Typus B an. Ein Unterschied war insofern nur vorhanden, als die Stämme verschieden hoch vom B-Immunsersum agglutiniert wurden. Hiernach scheint also der Keuchhustenbacillus ein einheitlicher Typus zu sein. Auch KENDRICK, PEARL und ELDERING fanden, daß ihre 136 isolierten Keuchhustenstämme alle derselben serologischen Gruppe angehörten. HAAFTEN wiederum zieht auf Grund der Feststellung, daß nicht nur zwischen dem „Blutbacillus“ und dem „Agarbacillus“ BORDETS in bezug auf Agglutination, sondern auch in bezug auf die Komplementbindung Unterschiede bestehen, zwei verschiedene Typen des Keuchhustenbacillus in Erwägung, was immerhin im Gegensatz zu älteren Beobachtungen steht und auch von KELLER und KLOPSTOCK für die Komplementbindungsreaktion als nicht zutreffend gefunden wurde. Augenscheinlich wird aber der Begriff des „Typus“ mit dem Begriff der „Wuchsform“ verwechselt. Daß in der Tat bei den Keuchhustenbacillen keine verschiedenen „Typen im

engeren Sinne“, wie z. B. bei den Pneumokokken, vorkommen, sondern die beobachteten Unterschiede im serologischen Verhalten nichts anderes sind als Wuchsformvarianten zeigen neuere Untersuchungen.

GARDNER und LESLIE sind der Auffassung, daß zwar der Keuchhustenbacillus von homogener Art ist, ohne feste Typen, jedoch nur im Stadium der Erstisolierung aus dem menschlichen Körper. Bei weiterer Fortzüchtung ändert er jedoch seine Eigenschaft in dem Sinne, daß er verschiedene antigene Stadien durchläuft, welche die erwähnten Autoren mit den Phasen I, II, III und IV bezeichnen. Die Phasen I und II sind für Mäuse stark giftig, ihre Kolonien sehen feucht und glatt aus, während die Phasen III und IV ungiftig sind und ihre Kolonien eine rauhe Form zeigen. Daß solche verschieden antigen wirksame Phasen vorhanden sind, konnte auch LAWSON bestätigen, obwohl er nicht in der Lage war, die Phase II von GARDNER und LESLIE zu erhalten. Man wird jedoch nicht fehlgehen anzunehmen, daß die Degradierung des Keuchhustenbacillus von der Erstzüchtung an wohl allmählich vor sich gehen wird, daß die einzelnen Phasen fließend ineinander übergehen, so daß es manchmal schwer fällt, einen scharfen Trennungsstrich zu ziehen. Demzufolge schlagen TOOMEY und Mitarbeiter eine Klassifizierung der Keuchhustenbacillen in ein virulentes oder „disease-producing“ und in ein relativ avirulentes oder „resting“ Stadium vor und sind der Meinung, daß diese Unterteilung weit genug ist, alle Typen und Phasen des Mikroorganismus zu umfassen.

GARDNER und LESLIE vermuteten wohl mit Recht, daß die von ihnen beschriebenen Phasen in irgendeinem Zusammenhang stehen mit den allgemein in der Bakteriologie bekannten Erscheinungen der S- und R-Formen, wobei anzunehmen war, daß die frisch isolierten Stämme (Phase I) übereinstimmen mit der virulenten S-Form, und daß die davon antigen verschiedenen Stockstämme (Phase III und IV) nichts anderes darstellen als avirulente R-Varianten. Daß diese Annahme richtig war, bestätigen neuerdings die sorgfältigen Untersuchungen von SHIBLEY und HOELSCHER. Danach ist der Keuchhustenbacillus tatsächlich ein homogener Typ, der bei der Erstzüchtung mit der BORDET-GENGOUSCHEN Hustenplatte, welche einen Blutgehalt von mindestens 20% Vollblut enthalten muß, in der S-Form erhalten wird. Nach weiteren Subkulturen auf BORDET-Medium wächst der Keuchhustenbacillus zunächst spärlich und zart und dann üppiger auf Schokoladenagar. Wenn dieses Stadium erreicht ist, erscheinen die Keuchhustenbacillen in der R-Variante. Sie läßt sich eindeutig von der S-Form unterscheiden.

Morphologisch ist die R-Variante länger und dicker als die S-Form. Ihre Kolonie ist nicht so scharf umrandet, in der Wölbung flacher und nicht so kompakt, im Aussehen nicht glänzend, dunkler und von grauer Farbe im Gegensatz zur S-Form (vgl. S. 10). Die letztere agglutiniert nur mit Immunsereen, die mit frisch isolierten S-Stämmen hergestellt sind. Nur S-Stämme vermögen die Agglutinine komplett zu absorbieren, dagegen nicht R-Stämme. Die S-Form ist toxisch für Meerschweinchen, R-Varianten sind dagegen apathogen. Ein weiteres Charakteristicum ist dadurch gegeben, daß die S-Form in Kochsalzlösung gut suspendierbar ist, während die R-Variante in der Kochsalzsuspension weniger stabil ist und zur Autoagglutination neigt. Die Kataphorese der S-Form geht schneller vor sich als die der R-Variante. Die letztere läßt sich durch Meerschweinchenpassage wieder in die S-Form umwandeln.

Es ist augenscheinlich, daß diese Feststellungen, falls sie sich im weiteren bestätigen sollten, von nicht zu unterschätzender Bedeutung sind. Eigene

Untersuchungen weisen ebenfalls darauf hin (vgl. GUNDEL und SCHLÜTER), daß im antigenen Aufbau des Keuchhustenbacillus qualitative und quantitative Differenzen vorhanden sein müssen, die sich insbesondere bei alten Laboratoriumsstämmen vorfinden.

Alle frisch isolierten Stämme verhielten sich nicht nur kulturell und hautbiologisch gleich (vgl. S. 5/6), sondern reagierten auch mit allen Keuchhustenpatientenseren positiv. Demgegenüber stand eine andere Gruppe sich kulturell typisch verhaltender Stämme, die im Komplementbindungsversuch negative Ergebnisse lieferten. Sie unterschieden sich von typischen frisch isolierten Keuchhustenbacillen durch das all diesen Stämmen gemeinsame üppige Wachstum auf blutfreien Nährsubstraten bzw. gewöhnlichem Agar. Wir erklärten diese Unterschiede damit, daß bei diesen eine Änderung in der antigenen Struktur zustande gekommen ist, die durch diese Eigenschaft ihre serologische Erfassung in den Patientenseren erschwert. Diese letztere Gruppe wäre also nach der Auffassung von SIBBLEY und HOELSCHER als R-Varianten zu deuten und nach GARDNER und LESLIE den Phasen III und IV zuzurechnen gewesen, während die serologisch wirksamen frisch gezüchteten Stämme der ersten Gruppe, der S-Form bzw. der Phase I, entsprochen hätten. Von diesen beiden Gruppen ließ sich jedoch noch eine dritte abtrennen, die serologisch teils positiv, teils negativ reagierten. Bei diesen Stämmen handelte es sich aber stets um alte Laboratoriumsstämme mit üppigem Wachstum, die alle auf LEVINTHAL-Agar wuchsen und zum Teil auch auf gewöhnlichem Agar. Wie diese Befunde zu deuten sind, lassen wir dahingestellt; es scheint aber der Verlust der obligaten Hämoglobophilie nicht immer mit einem sicheren Verlust der spezifischen Wirkung einherzugehen.

Wir glauben daher *in dem Keuchhustenbacillus einen einheitlichen Typ zu sehen, der gelegentlich bei längerer Fortzüchtung neben kulturellen Veränderungen auch Umwandlungen in seiner antigenen Struktur erfährt*. Derartige Änderungen scheinen durch Wachstumsdifferenzen zustande zu kommen, wahrscheinlich durch das Vermögen der Keuchhustenbacillen im Verlaufe der künstlichen Fortzüchtung auf die Blutkomponente zu verzichten. Weitere Studien in dieser Hinsicht wären jedenfalls theoretisch und praktisch bedeutungsvoll. Vielleicht könnten durch das Vorhandensein zweier verschiedener Varianten des Keuchhustenbacillus die Fehlschläge bei den künstlichen Übertragungsversuchen erklärt werden, eine Vermutung, die SHIBLEY durch seine positiven Übertragungsversuche mit der S-Form und seinen negativen Resultaten mit der R-Variante schon zu deuten versucht hat. Weiterhin dürfte die Existenz von Varianten für die Herstellung von Vaccinen von Bedeutung sein, worauf ebenfalls neuerdings schon hingewiesen wurde (vgl. S. 36).

III. Die Stoffwechselprodukte des Keuchhustenbacillus.

1. Das Keuchhustenendotoxin.

Die Frage nach giftigen Stoffwechselprodukten der Keuchhustenbacillen wurde schon eingehend von BORDET und GENGOU nachgegangen. Ihre ersten Versuche galten der Untersuchung, ob es sich bei den Keuchhustenbacillen um ein lösliches oder unlösliches Toxin handele. Sie züchteten daher ihren Bacillus in einer Glycerinblutbouillon, konnten aber mit den keimfreien Zentrifugaten keinerlei Vergiftungserscheinungen hervorrufen. Sie schlossen daher aus ihren Versuchen, daß der Keuchhustenbacillus kein lösliches Toxin produziert. Als sie jedoch getrocknete Keuchhustenbacillen durch mechanische Zertrümmerung aufschlossen, konnten sie eine flüssige Substanz erhalten, welche giftige Eigenschaften zeigte. Da sie diese toxische Substanz nur aus den Bakterienleibern erhielten, nahmen BORDET und GENGOU an, daß es sich um ein Endotoxin handele.

Die Gewinnung des Keuchhustengiftes richtet sich nach Gesichtspunkten, die BESREDKA allgemein für die Gewinnung der Endotoxine dargelegt hat. Beim Keuchhustenbacillus ist jedoch besondere Sorgfalt auf die Pflege des Stammes und seine Kultivierung zu legen. Zur Erhaltung seiner biologischen Eigenschaften ist er am besten auf dem Original-Kartoffel-Glycerinvollblutagar nach BORDET zu züchten oder auf gewöhnlichen Agarnährböden mit einem Zusatz von 50% Vollblut. Die Toxinbildung eines Stammes wird nach dem von GUNDEL und SCHLÜTER beschriebenen Verfahren geprüft, indem 0,2 ccm einer Aufschwemmung von frischen lebenden Keuchhustenbacillen mit einem Keimgehalt von 5 Milliarden pro Kubikzentimeter in die enthaarte Rückenhaut von Albinokaninchen injiziert werden. Der Grad der nach 48 Stunden auftretenden Nekrosebildung ist maßgebend für die Giftigkeit des betreffenden Keuchhustenstammes.

Die Technik der Endotoxindarstellung ist wie folgt: KOLLE-Schalen mit 50%igem Vollblutagar werden mit einem ausgewählten, hochtoxischen Keuchhustenstamm beimpft und 48 Stunden bei 37° im Brutschrank gehalten. Sodann werden die Kulturen mit einer 0,6%igen sterilen Kochsalzlösung abgeschwemmt und eine Stunde lang scharf zentrifugiert. Die überstehende Flüssigkeit wird dekantiert, die am Boden des Zentrifugenglases sich scharf abgesetzten Keuchhustenbacillen in PETRI-Schalen ausgestrichen und im Exsiccator getrocknet. Der Trocknungsprozeß muß schnell erfolgen und möglichst innerhalb 12 Stunden beendet sein, da bei langsamem Trocknen durch mehrere Tage hindurch die Giftigkeit stark abnimmt. Die getrockneten Keuchhustenbacillen werden ausgewogen, 2 Teile davon mit 1 Teil krystallinischem Kochsalz versetzt und das Gemisch 2—3 Stunden im Porzellan- oder Achatmörser sorgfältig und intensiv verrieben. Man erhält ein staubförmig feines Pulver, in welchem der Keuchhustenbacillus mehr oder weniger aufgeschlossen ist.

Zum Gebrauch werden nunmehr 0,27 g dieses pulverisierten Trockengiftes durch allmähliches Hinzufügen unter stetigem Verreiben von 10 ccm sterilem Aqua dest. emulsiert und 24 Stunden im Eisschrank aufbewahrt. Man erhält dann eine trübe undurchsichtige Flüssigkeit, welche 0,9% Kochsalz enthält. Diese Flüssigkeit wird 20 Minuten bei 10000 Umdrehungen zentrifugiert. Die überstehende, klare, etwas bräunliche, leicht opaleszierende Flüssigkeit enthält das gebrauchsfertige Keuchhustenendotoxin.

Das so hergestellte Keuchhustengift ist frei von lebenden, intakten Keuchhustenbacillen und hat einen Eiweißgehalt von ca. 0,0002—0,0005 g pro Kubikzentimeter. Es ist äußerst labil und nicht lange haltbar. Durch 1/2stündiges Erhitzen auf 56° wird es zerstört, bei Zimmertemperatur nimmt die Giftigkeit nach einigen Tagen ab, bei Brutschrankaufenthalt noch schneller. Auch bei Aufbewahren im Eisschrank ist es nicht allzu lange haltbar. Es ist daher ratsam, sich die für den jeweiligen Gebrauch bestimmte Menge des Trockenpulvers abzuwiegen, in Ampullen abzufüllen und abzuschmelzen. Auf diese Weise kann das Keuchhustengift für längere Zeit aufbewahrt werden, ohne daß es sonderlich an Wertigkeit verliert. Durch SEITZ-Filtration wird der weitaus größte Teil des Giftes absorbiert. Geringe Mengen sind jedoch auch im Filtrat nachzuweisen, so daß also ein Keuchhustengift auch in löslicher, filtrierbarer Form vorhanden sein kann.

Das nach oben beschriebene Verfahren gewonnene Keuchhustenendotoxin ist tödlich für verschiedene Versuchstiere.

Weißer Mäuse gehen nach intravenöser Injektion von 0,003—0,005 ccm des Giftes innerhalb 24—48 Stunden ein. Meerschweinchen werden bei subcutaner Applikation von 0,25—0,5 ccm des Toxins in der gleichen Zeit getötet und auch Kaninchen sterben nach intravenöser Zufuhr von 0,5—1,0 ccm des Giftes in kurzer Zeit. Selbst ausgewachsene Pferde werden von geringen Giftmengen, die in keinem Verhältnis zu ihrem Körpergewicht stehen, getötet. Bei langdauernder subcutaner Behandlung magern die Pferde sichtlich ab, der Gang wird ataktisch, es tritt ein völliger Schwund des subcutanen Fettgewebes ein, bis das Tier schließlich an Marasmus eingeht.

Bei der Sektion der Laboratoriumstiere findet man makroskopisch außer einer allgemeinen Hyperämie der inneren Organe nichts Charakteristisches. BORDET und GENGOU stellten bei Meerschweinchen eine Hyperämie der Leber und Nieren und Blutungen in den Nebennieren fest, in den Nieren hyaline granulierten Zylinder und infolge der allgemeinen Hyperämie eine Überfüllung der Blutgefäße. Die Autoren folgern daraus, daß das Endotoxin bei intravenöser Injektion hauptsächlich auf das Endothel der Gefäße wirkt, welches dadurch durchlässig wird. Bei intraperitonealer Zufuhr des Giftes wurde auch eine Exsudation in der Bauchhöhle und das Bestehen von Petechien beobachtet.

Sehr markant ist die *nekrotisierende* Eigenschaft des Giftes. Bei subcutaner Anwendung sieht man beim Meerschweinchen schon bei kleinsten Dosen schwere Veränderungen an der Impfstelle; am nächsten Tage tritt ein blutiges Ödem auf, das immer größer wird und nach weiterer Zeit einer starken Nekrose an der Infektionsstelle Platz macht. Noch deutlicher wird die nekrotisierende Wirkung des Endotoxins bei intracutaner Anwendung. Nach Injektion von 0,2 ccm selbst größerer Verdünnungen des Giftes in die enthaarte Haut eines Kaninchens oder Meerschweinchens entsteht nach 16—24 Stunden bereits ein hämorrhagisches Ödem, nach weiteren 12—24 Stunden eine ausgeprägte Nekrose. Beim Albino bildet sich häufig um die Nekrosestelle ein ischämischer, weißer Ring, umgeben von einer starken venösen Gefäßzeichnung. Nach weiteren Tagen kommt es zur Schorfbildung; die nekrotische Haut stößt sich ab, und es entsteht ein erheblicher Hautdefekt. Die Ähnlichkeit dieser Gewebsschädigungen mit jenen, die durch die Verimpfung lebender Bacillen entstehen, veranlaßte BORDET und GENGOU mit Recht zu der Vermutung, daß die entstehenden Gewebsveränderungen von einem Gift herrühren, das in den Bacillen enthalten ist und das im Organismus des Tieres nach Zerstörung der Bacillen in Freiheit gesetzt wird. Genau so würde es bei der menschlichen Infektion sein: Das nach Auflösung der Bacillen freiwerdende Endotoxin würde die kleinen, oberflächlichen Erosionen setzen, die man bei der Sektion von Keuchhustenkranken auf der Schleimhaut der oberen Luftwege feststellen kann; infolge seiner nekrotisierenden Eigenschaften würden die Nervenendigungen gereizt, wodurch auf reflektorischem Wege der paroxysmale Husten des dritten Stadiums der Erkrankung zustande käme.

Diese Erklärung erscheint einleuchtend. Wie allgemein bekannt ist, beobachtet man bei der Pertussis im katarrhalischen Stadium eine Rötung und Schwellung der Schleimhaut des Nasenrachenraumes und des Kehlkopfes und vermehrte Schleimsekretion. Im Krampfstadium wurden von verschiedenen Autoren (RHEA, DOMINICI, MALLORY und HORNER) nekrotisierende Entzündungsherde festgestellt, die die letztgenannten Forscher in Gemeinschaft mit HENDERSON auch bei Hunden experimentell erzeugten. Besonders häufig sollen die Regio interarythaenoidea, die Bifurkation und die Rima glottidis betroffen werden. HEINRICHSBAUER fand mikroskopisch bei Keuchhustenfällen stark erweiterte Capillaren der Schleimhäute und rundzellige Infiltrate im Bereiche der Morgagnischen Tasche und in der Regio interarythaenoidea, bei 4 weiteren Fällen auch typische Geschwüre am Stimmband und in der Regio interarythaenoidea. Da aber solche pathologischen Veränderungen auch bei Masern beschrieben sind, so möchte HEINRICHSBAUER sie jedoch nicht nur für Keuchhusten charakteristisch ansprechen. In diesem Zusammenhange dürfte allerdings auch die Ansicht von POSPISCHILL bekannt sein, daß die Pertussisinfektion lange Zeit latent bleiben kann und erst durch Hinzutreten einer anderen Erkrankung, wie z. B. Masern, manifest wird.

Experimentelle Untersuchungen von HAYAKAWA haben gezeigt, daß das Keuchhustenendotoxin eine spezifische Affinität zum Lungengewebe hat. Intravenös gespritztes Toxin führte in den Lungen von Kaninchen zur Hyperämie, Ödem und manchmal auch zu Blutungen im Interstitium oder bei chronischer Vergiftung zu Zellinfiltrationen und geringfügigem Ödem im Interstitium mit nachfolgender Bindegewebswucherung an Bronchien und Gefäßen.

Dieses kann zu Zirkulationsstörungen und histologischen Schädigungen des Lungenparenchyms beitragen.

Es fehlt auch nicht an experimentellen Versuchen, die Wirkung des Keuchhustenendotoxins am Gehirn zu studieren, um dadurch die beim Menschen zum Teil gefundenen pathologischen Gehirnveränderungen zu reproduzieren und zu erklären. FONTEYNE und DAGNELIE konnten durch intracerebrale bzw. intrameningeale Injektion des Endotoxins beim Meerschweinchen Krämpfe mit nachfolgenden Lähmungserscheinungen hervorrufen. Histologisch wurde starke meningeale Reaktion, Erweiterung der Gefäße mit perivascularer Infiltration in der Gegend der Hirnschenkel und der Kerne der Basis gefunden. Bei mit Coliendotoxin vorgenommenen Kontrolluntersuchungen wurden derartige Veränderungen nicht festgestellt. Demgegenüber scheinen in vivo Infektionen mit Keuchhustenbacillen nicht durch im Gehirn angesiedelte Bakterien bedingt zu sein, wie negative Kulturen zeigten. Die Autoren glauben daher zu Analogieschlüssen für das Zustandekommen der cerebralen Symptome beim Keuchhusten des Menschen berechtigt zu sein. Auf der anderen Seite konnte YAMAOKA durch *intravenöse* Injektion vom Keuchhustenendotoxin bei jungen Hunden keine Hirnsymptome erzielen. Der Sektionsbefund ergab nur homogenisierende Veränderungen vasogenen Ursprungs mit begleitenden Gliazellen und Capillärwucherungen. Da die Gefäße keine faßbaren Veränderungen zeigten, deutete YAMAOKA sie vielleicht als Angiospasmen, die möglicherweise zur Keuchhusteneklampsie Beziehungen haben. OKUTANI wiederum sah bei suboccipitaler Injektion von Keuchhustenbacillen bzw. deren Endotoxine meningitische Liquorveränderungen, manchmal meningitische Symptome und Blutungen im Gehirn. Auf die Durchlässigkeit der Blutliquorschranke scheint jedoch die intravenöse Injektion von Endotoxin beim Kaninchen ohne Einfluß zu sein (YAMAOKA).

Die beschriebenen Tierversuche zeigen zusammenbetrachtet die pathogenen Eigenschaften des Giftes und legen ferner dar, daß die *toxische Wirkung der Keuchhustenbacillen auf ihr Endotoxin zurückgeführt werden muß*. Obwohl noch kein bündiger Beweis für die gleiche Wirkung dieser Toxine bei Menschen vorhanden ist, so liegt doch die Annahme für ihre pathogenetische Beziehung zum Keuchhusten nahe. Jedenfalls sprechen die Ergebnisse dafür, daß der BORDET-GENGOUSCHE Bacillus und somit der Keuchhusten ein *toxisches* Krankheitsbild hervorruft. Hierfür spricht auch, daß Keuchhustenbacillen bisher noch niemals aus dem strömenden Blute gezüchtet werden konnten (FONTEYNE u. a.).

2. Das Keuchhusten-Kulturfiltrat.

Für die negativen Ergebnisse aller früheren Versuche, vom Keuchhustenbacillus ein fitrierbares Gift zu gewinnen, konnten nach neueren Untersuchungen zwei Faktoren geltend gemacht werden: die bisherige Methodik der Züchtung des Mikroorganismus für die Toxingewinnung und die Methodik des Nachweises des spezifischen Giftes.

MISHULOW, MOWRY und SCOTT waren erfolgreicher, als sie folgenden Weg beschritten: züchteten sie Keuchhustenbacillen auf einem Pferdeserum-Schokoladenagar in 2—3maligen Passagen und brachten sie anschließend die Kulturen in eine Pferdeserum-Rinderherz-bouillon, dann konnte mit diesen Filtraten das sog. SHWARTZMANN-Phänomen ausgelöst werden, indem nach intracutaner und anschließend intravenöser Injektion bei Kaninchen

eine typische Hautreaktion in Gestalt einer zuerst blauroten, dann schwärzlichen Verfärbung an der Stelle der intracutanen Impfung auftrat. Die Filtrate erwiesen sich als so toxisch, daß 5% der so behandelten Tiere 1—2 Stunden nach der intravenösen Injektion eingingen. Das Serum der mit diesem Filtrat immunisierten Kaninchen hatte neutralisierende Eigenschaften, wodurch auf das Vorhandensein einer echten Toxin-Antitoxinverbindung geschlossen wurde.

KOPLIK konnte diese Befunde bestätigen, da er gleichfalls mit Filtraten von Keuchhustenkulturen beim Kaninchen das SHWARTZMANN-Phänomen an der mit dem gleichen Kulturfiltrat präparierten Hautstelle auslösen konnte. Nach seinen Angaben erwies sich eine 17tägige Kultur auf einem Hirnnährboden mit Neopepton oder Proteosepepton (Difco) am wirksamsten. TOOMEY ging noch einen Schritt weiter und versuchte die in den Bouillonfiltraten enthaltene, von den Keuchhustenbacillen gebildete toxische Substanz näher zu untersuchen. Er konnte aus Filtraten von Keuchhustenkulturen in Kalbfleisch-Hirnbouillon vier Fraktionen gewinnen, die erste als dunkelbrauner, in Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung wenig löslicher Niederschlag durch Essigsäurefällung, die zweite als weißer, in Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung leicht löslicher, bei alkalischer Reaktion durch Alkohol gefällter Niederschlag. Die dritte Fraktion wurde durch Alkohol bei pH 4,0 gefällt als klebrig brauner, in Wasser oder Salzlösung leicht löslicher Niederschlag und die vierte Fraktion endlich wurde durch Eintrocknen der nach der letzten Fällung überstehenden Flüssigkeit erhalten. Die erste Fraktion rief eine starke, die dritte eine schwache und die zweite und vierte Fraktion keine Agglutininbildung beim Kaninchen hervor.

Erst jüngst beschrieben auch TRUSCHINA, PECHLETZKAJA und MURAWJEWa ein Bouillon-Kulturfiltrat des BORDET-GENGOU-Bacillus, welches, nach HUNTOON vom Eiweiß gereinigt, mit Alkohol gefällt und im Exsiccator getrocknet, spezifische antigene Eigenschaften besitzen soll. Es tötete Mäuse nach intraperitonealer Injektion, erwies sich als temperaturfest, ging nach Formalinbehandlung in Anatoxin über, ohne seine antigenen Eigenschaften zu verlieren und schien bei Menschen spezifische Hautreaktionen auszulösen. Um eine Maus zu töten, waren allerdings 0,94 g des konzentrierten Trockentoxins notwendig, was immerhin eine für eine Maus hohe Menge an Bouillonstoffen darstellt, die an und für sich schon Reaktionen auslösen kann.

Nach diesen Versuchen zu urteilen, scheint der BORDET-GENGOU'sche Keuchhustenbacillus nicht nur ein Endotoxin zu enthalten, sondern auch ein lösliches, filtrierbares Bouillongift zu produzieren, wenn dieses sich auch als außerordentlich schwach erwies und erst durch besondere Behandlung und Methodik des Nachweises darstellbar war, was durch eigene Versuche bestätigt werden konnte. Es hat demnach den Anschein, als wenn das Keuchhustengift viel Ähnlichkeit mit dem Toxin des SHIGA-Bacillus aufweist und dieser Gruppe in bezug auf sein Toxinbildungsvermögen nahesteht. Bekanntlich kann man beim SHIGA-Bacillus sowohl in seinen Bouillonfiltraten als auch in den Bakterien-Leibessubstanzen Gifte nachweisen, wenn auch in viel höherem Maße als beim Keuchhustenbacillus. Vielleicht gelingt es durch noch bessere Züchtungsbedingungen, die filtrierbaren Stoffwechselprodukte des BORDET-GENGOU-Bacillus zu steigern und anzureichern. Weitere Versuche in dieser Richtung wären jedenfalls anzuregen und wertvoll.

3. Der Keuchhustenbakteriophage.

Neuerdings gelang es SAUER und HAMBRECHT den für den BORDET-GENGOU-Bacillus wirksamen Bakteriophagen zu gewinnen, der, in Passagen weitergeführt, zu einer Wirksamkeit von 10^{-6} verstärkt werden konnte.

Aus Ausgangskultur verwandten sie R-Kolonien alter Laboratoriumstämmen, die 5 Jahre hindurch auf BORDET-Medium fortgezüchtet waren. Diese Stämme wurden für die Bakteriophagengewinnung in einer Bouillon weiter gezüchtet, der etwa 5% defibriertes Menschen-

blut hinzugefügt waren. Nach 5tägigem Wachstum wurde die Bouillon filtriert und das Filtrat zu frischen, flüssigen Blutbouillonkulturen hinzugesetzt und dieser Vorgang mehrmals wiederholt. Die so in ihrem eigenen Filtrat wachsenden R-Kolonien wurden für die weitere Isolierung des Keuchhustenbakteriophagen verwandt.

Zunächst konnte jedoch weder nach intraperitonealer Injektion dieser Bakterienkultur im Meerschweinchen oder durch 5% Pankreatinzusatz zu den Bouillonkulturen, noch durch Zusatz von Ausscheidungen oder Auswurf von Keuchhustenrekoneszenten zu den BORDET-GENGOU-Kulturen irgendwelche Phagenanwesenheit oder -wirkung festgestellt werden. Erst als zu einem flüssigen Medium, bestehend aus 9 Teilen frischen Abwasserfiltrates, 1 Teil 10fach konzentrierter Bouillon und einem geringen Prozentsatz Blut eine 24stündige Keuchhustenkultur von R-Kolonien zugesetzt wurde, konnte in Subkulturen das Auftreten phagkranker Bakterienkulturen und Phagfleckbildung beobachtet werden. Der so gewonnene Bakteriophage war aktiv gegen junge Kulturen aller alten Laboratoriumsstämme.

Die Untersuchungen sind insofern von Interesse, als, falls sie durch Nachprüfung bestätigt werden sollten, neue Wege für eine Keuchhustentherapie vermittelt spezifischer Bakteriophagen offen ständen, wie sie schon erfolgreich bei anderen Infektionskrankheiten, z. B. der Typhus-Ruhrgruppe, bestehen sollen.

IV. Vorkommen und Nachweis des Keuchhustenbacillus.

Wie aus bakteriologischen, experimentellen und pathologisch-anatomischen Studien hervorgeht, siedeln sich die Keuchhustenbacillen im menschlichen und tierischen Organismus auf der Schleimhaut der Atmungsorgane an. Sie können sowohl in den oberen Abschnitten des Respirationstractus, im Nasen- und Rachenraum vorkommen, als auch in den tieferen Abschnitten der Luftwege. MALLORY und HORNOR beschrieben schon 1912 gramnegative Bacillen zwischen und auf den Cilien der Trachea und Bronchien bei an typischem Keuchhusten erkrankten Menschen wie auch bei Hunden, die mit BORDET-GENGOU-Bacillen infiziert waren. 1927 schrieb FEYRTER in seiner Monographie über die Pathologie der Keuchhustentherapie, daß „die Keuchhusten-Bronchopneumonie ihren Ursprung in der Keuchhustenbronchiolitis und Peribronchiolitis hat“. Noch in demselben Jahre wurden diese histologisch-anatomischen Befunde bestätigt durch die bakteriologischen Befunde von SMITH, der in 7 von 8 Fällen Reinkulturen von Keuchhustenbacillen in den Lungen fand. Nach neueren histologischen Befunden von SAUER und HAMBRECHT wurden Keuchhustenbacillen in Reinkulturen auf und zwischen den Cilien der feineren Bronchien und Bronchioli bei unkomplizierten experimentellen Keuchhusten gefunden, woraus die Autoren folgern, daß der Primärsitz der Infektion in den Bronchien und Bronchioli zu suchen ist. Eine Endobronchiolitis und Peribronchiolitis findet sich mehr bei menschlichem Keuchhusten, der frühzeitig durch eine Bronchopneumonie kompliziert ist und ebenso bei experimentellem Keuchhusten mit der gleichen Komplikation. In diesen Fällen waren BORDET-GENGOU-Bacillen auch in den Lungenalveolen zu sehen. FONTEYNE konnte weiterhin Keuchhustenbacillen durch Punktion der frühzeitig durch Bronchopneumonie komplizierten Keuchhustentherapie bei 4 von 9 Fällen feststellen und sie durch Agglutination als typische BORDET-GENGOU-Bacillen identifizieren. *Alle diese Befunde scheinen die Annahme einer nahen pathogenetischen Beziehung zwischen Keuchhustenbacillen und Lungenveränderungen zu rechtfertigen*, so daß die auf Grund klinischer Erkenntnisse gewonnene Ansicht POSPISCHILLs zu Recht

besteht, daß die Lunge der Sitz der spezifischen Erkrankung bei gutartigem Keuchhusten ist.

Seitdem CHIEWITZ und MEYER 1916 ihre Hustenplattenmethodik zur Züchtung des Keuchhustenbacillus einführten, ist der *Nachweis* des Erregers in den einzelnen Stadien der Erkrankung außerordentlich gestiegen. Sie selbst fanden ihn im katarrhalischen Stadium in 77% der Fälle, im konvulsiven Stadium ab der 4. Woche in keinem Falle, SAUER und HAMBRECHT im katarrhalischen Stadium in 99% und in 0% beim Abklingen der Erkrankung. Andere Autoren vermochten im Anfangsstadium der Erkrankung nicht diese hohen Prozentsätze zu erreichen (A. H. MEYER 75%, LAWSON und MUELLER 59%, KRISTENSEN 65,3%, HENDRIK, Pearl und ELDERING 75%). *Jedoch stimmen alle Untersucher darin überein, daß die gehäuften positiven Befunde im katarrhalischen Stadium*

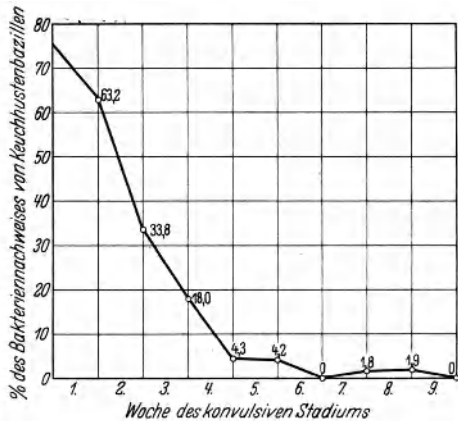


Abb. 1. Beziehungen zwischen Stadium der Erkrankung und Prozentsatz des positiven Bacillennachweises. (Nach KRISTENSEN.)

kontinuierlich mit dem Weiterschreiten der Keuchhustenerkrankung wieder abnehmen (CHIEWITZ, MEYER, DEBRÉ und PRÉTÉT, A. H. MEYER, SAUER und HAMBRECHT, BEST, LANGER und WILDTGRUBE, LAWSON und MUELLER). Letztere wollen sogar bei abortiven Fällen 100% positive Resultate erzielt haben, was immerhin bemerkenswert und auffällig im Gegensatz zu anderen erscheint. Wir stimmen mit WILDTGRUBE überein, daß die Gründe der Diskrepanz dieser unterschiedlichen Resultate bei den verschiedenen Untersuchern in dem verschieden hohen Blutgehalt des Nährbodens, der Anwendung ver-

schiedener Blutarten, ungleicher p_H des Nährbodens (PROVITZKY), Zahl der angehusteten Platten, Zuverlässigkeit beim Ermitteln der Anamnese zu suchen sind.

Der Keuchhustenbacillus kommt also vorwiegend im katarrhalischen Stadium vor und in den ersten Wochen des Krampfstadiums und ist mit Abklingen der Erkrankung dann nicht mehr nachweisbar. Das entspricht ungefähr auch den Angaben der Kliniker bezüglich der Infektiosität der Erkrankten während der Krankheit, demzufolge auch die direkte Übertragung des Keuchhustens nicht über 4—6 Wochen hinaus bestehen soll (PFAUNDLER, SUNDAL u. a.). Erst jüngst bestätigte KRISTENSEN diese Feststellung an einem Material von 109 Patienten, die durchschnittlich im Laufe der Erkrankung 6mal bakteriologisch untersucht worden waren, wie obige Kurve zeigt (Abb. 1).

Danach wurde ein positiver bakteriologischer Befund erhoben in der ersten Woche des paroxysmalen Stadiums in 63,2%, in der zweiten Woche in 33,8%, in der dritten Woche in 18%, in der vierten Woche in 4,3%, in der fünften Woche in 4,2% und in der sechsten Woche in 0% der untersuchten Fälle, so daß KRISTENSEN auf Grund seiner Befunde eine Isolierung der Schulkinder 6 Wochen nach Beginn des typischen Krampfstadiums nicht mehr für notwendig hält.

V. Übertragungsversuche.

Die ätiologische Rolle des BORDET-GENGOU-Bacillus für den Keuchhusten wird sehr wesentlich dadurch gestützt, daß es gelingt, Kulturen dieses Mikroorganismus auf Tiere und Menschen künstlich zu übertragen und dadurch eine dem echten Keuchhusten analoge Erkrankung hervorzurufen.

Schon 2 Jahre nach der Entdeckung des Keuchhustenbacillus konnte KLIMENKO bei Affen und Hunden Keuchhusten hervorrufen durch Inoculation von Keuchhustenkulturen und Übertragung von einem Tier zum andern. Dasselbe gelang auch SEIFFERT bei Hunden und Affen. Im Jahre 1912 erzeugten MAL-LORRY, HORNOR und HENDERSON durch Einträufeln von BORDET-GENGOU-Kulturen in die Nase von Kaninchen und Hunden Symptome eines Schnupfens und wiesen in der Nasen- und Trachealschleimhaut gramnegative Bacillen nach. Die in gleicher Weise behandelten Rhesusaffen blieben jedoch ohne Krankheitserscheinungen. Denselben Mißerfolg hatte INABA bei Hunden, dagegen gelang es ihm bei einem 10 Monate alten Makakusaffen nach Übertragung einer 48stündigen Keuchhustenkultur in den Pharynx einen typischen paroxysmalen Husten auszulösen, der 17 Tage nach der Infektion auftrat, mit Expektoration von Schleim und Auswurf einherging und während 2 Wochen bestand. Die Paroxysmen glichen denen des menschlichen Keuchhustens, jedoch ohne das inspiratorische Keuchen. Ebenso wurden gramnegative Bacillen aus dem Pharynx und aus dem Auswurf gezüchtet und die Komplementbindungsreaktion (K.B.R.) war positiv. Leider fehlten Kontrolluntersuchungen des Rachenauswurfes und der K.B.R. vor der Infizierung, so daß dieses Ergebnis als nicht ganz beweiskräftig für die ätiologische Bedeutung des BORDET-GENGOUSCHEN Bacillus angesehen werden muß. Weiterhin konnte FRAENKEL bei Affen durch Zerstäuben von Keuchhustenbacillen einen bellenden Husten hervorrufen, jedoch ohne Auswurf.

Zu diesen positiven, teils zweifelhaften Versuchen gesellen sich auch völlig negative, wie die von ARNHEIM, MANICATIDE, MELFI, POLEFF sowie BACHMANN und BURGHARD an Affen, Hunden, Kaninchen und Mäusen, so daß JOCHMANN 1924 in seinem Lehrbuch sagte:

„Es ist fraglich, ob ein klinischer Keuchhusten bei Tieren erzeugt werden kann. Der ursächliche Erreger des Keuchhustens ist noch nicht endgültig bestimmt.“

Diese Befunde müssen jedoch heute mit Vorsicht aufgenommen werden, da einmal bei der bis dahin bestehenden Unsicherheit in der Abgrenzung des Keuchhustenbacillus von anderen hämoglobinophilen Bakterien, insbesondere dem ihm ähnlichen Influenzabacillus Schwierigkeiten bestanden, es also durchaus nicht feststand, ob auch in allen Versuchen mit *echten* Keuchhustenbacillen gearbeitet wurde. Zum anderen erscheint es fraglich, ob bei der noch nicht genügenden Kenntnis über die Variabilität des Keuchhustenbacillus mit geeigneten infektiösen Bakterienstämmen übertragen wurde. Nachdem aber heute eine Unterscheidung des Keuchhustenbacillus vom Influenzabacillus mit Sicherheit durchgeführt werden kann, die Gründe der Veränderlichkeit des BORDET-GENGOU-Bacillus hinlänglich bekannt sind, haben dementsprechend die tierexperimentellen Übertragungsversuche der jüngsten Zeit zu eindeutigeren Resultaten geführt.

So berichten SAUER und HAMBRECHT über positive Versuche bei jungen Makakusaffen. Nach einer Inkubationszeit von 1—3 Wochen nach der Injektion

von frischen Aufschwemmungen des Bacillus BORDET-GENGOU in den Larynx von jungen Makakusaffen bekamen 5 Tiere spontane Keuchhustenanfälle. Dasselbe wurde auch bei anderen Affen durch Einträufeln der Bacillenaufschwemmung in die Nase erreicht. Im Blute wurde die für den menschlichen Keuchhusten charakteristische Lymphocytose gefunden und ebenso konnten die Bacillen aus den tiefen Halspartien des Larynx, der Trachea und aus den Lungen herausgezüchtet werden. Auch die weitere Übertragung der Krankheit mit einem Stamm, der von einem künstlich infizierten Affen gezüchtet worden war, auf einen anderen Affen gelang. Die überlebenden Tiere waren gegen neue Infektionen mit Keuchhustenbacillen immun. WILDTGRUBE, der nach dem Verfahren von SAUER und HAMBRECHT bei 4 Affen und 5 jungen Hunden zu keinem positiven Ergebnis kam, glaubt den Mißerfolg seiner Versuche vielleicht auf die Art der Versuchstiere und auf die geringe Virulenz der verwendeten Keuchhustenstämme zurückführen zu müssen, zumal der Verlauf der derzeitigen Keuchhustenanfälle ein recht milder war.

Besondere Erwähnung verdienen die tierexperimentellen Übertragungsversuche von RICH und Mitarbeitern an Schimpansen. Durch Übertragung des Blutes und des bakterienfreien Filtrates von Trachealschleimhaut keuchhustenkranker Kinder konnte bei 2 Schimpansen eine fieberhafte katarrhalische Entzündung erzeugt werden, die dem ersten katarrhalischen Stadium des Keuchhustens entsprach. Hustenanfälle bekamen die Tiere nicht, die Inkubationszeit dauerte nur 2 oder 3 Tage und im Blute fehlte das für Keuchhusten charakteristische weiße Blutbild. Dagegen erkrankten nach Infizierung mit unfiltriertem Sputum, das BORDET-GENGOU-Bacillen enthielt, oder mit reinen Kulturen von BORDET-GENGOU-Bacillen 3 Affen nach einer Inkubationszeit von 24 bzw. 30 Tagen an typischem Keuchhusten. Die Hustenparoxysmen dauerten 6 Wochen. Mit Hilfe der Hustenplattenmethodik wurden bei beiden Fällen typische BORDET-GENGOU-Bacillen isoliert und die K.B.R. war mit Keuchhustenantigen positiv. Nach Übertragung der von einem dieser Affen gewonnenen Reinkulturen von Keuchhustenbacillen auf einen gesunden Affen entstand ebenfalls bei diesem ein typischer Keuchhusten mit Hustenparoxysmen, Lymphocytose, positivem Bakterienbefund und positiver K.B.R. Nach RICH ist eine Deutung dieser Befunde nach zwei Richtungen möglich: Einmal, daß die katarrhalische Affektion eine Aktion auf ein bisher unbekanntes, primär infizierendes Virus beim Keuchhusten darstellt, oder daß die katarrhalischen Symptome einfach als eine „allgemeine Erkältung“ anzusehen waren und daß mit Keuchhusten allgemein solche Fälle bezeichnet werden, die von dem „Virus der allgemeinen Erkältung“ ausgelöst werden. Auf der anderen Seite besteht aber kein Zweifel, daß die mit den Reinkulturen von BORDET-GENGOU-Bacillen oder mit unfiltriertem Sputum infizierten Affen Keuchhusten entwickelten, der in seinem klinischen und bakteriologischen Aussehen unzweifelhaft dem der menschlichen Keuchhustenerkrankung entsprach. Diese Versuche sind für die ätiologische Rolle des Keuchhustenbacillus bedeutungsvoll und werden jüngst auch von SHIBLEY bestätigt, der gleichfalls nach Übertragung von Keuchhustenbacillenkulturen beim Schimpansen einen typischen Keuchhusten entstehen sah. Dadurch, daß der Keuchhustenstamm, mit dem übertragen wurde, durch 60 Passagen über künstliche Nährböden fortgezüchtet wurde, ohne die von GARDNER und LESLIE bezeichnete Phase I zu verlieren, konnte die Gegenwart eines filtrierbaren Virus in der

Kultur ausgeschlossen werden. Auch konnten bei den nachträglich seziierten Affen keine Einschlußkörperchen gefunden werden, wie sie McCORDOCK verschiedentlich bei der Sektion von Keuchhustenkindern festgestellt hat und daraus auf ein ultravisibles Virus als Erreger des Keuchhustens schließt (vgl. S. 52). Bisherige Schwierigkeiten bei der künstlichen Übertragung des Keuchhustens sind nach SHIBLEY damit zu erklären, daß Keuchhustenbacillen bei der Kultur auf künstlichen Nährböden sich derart verändern, daß sie nicht mehr infektiös sind und auch in ihrer antigenen Struktur von frisch isolierten Stämmen abweichen.

Wenn diese Übertragungsversuche an Affen viel für die Erregernatur des BORDET-GENGOU-Bacillus sprechen, so bilden die rigorosen Übertragungsversuche von H. und E. J. MACDONALD an Menschen den Schlußstein in dem Beweis für seine spezifische Bedeutung. Diese Autoren infizierten 4 Kinder (Geschwister), die nachweislich früher noch nicht an Pertussis erkrankt waren, mit Kulturen reiner, von einem Keuchhustenkranken frisch gezüchteter BORDET-GENGOU-Bacillen, nachdem Übertragungsversuche mit den Filtraten dieser Kulturen vorher bei diesen Kindern keine krankhaften Symptome ausgelöst hatten. Zwei dieser Kinder waren 5 Monate vorher mit Keuchhustenvaccinen immunisiert. Während die vaccinierten Kinder auch während der weiteren Beobachtungszeit frei von Keuchhustensymptomen blieben, begannen die nicht vorher immunisierten Kinder nach 7 Tagen typisch zu husten und es gelang, von ihnen BORDET-GENGOU-Bacillen zu züchten. Nach weiteren 11 Tagen bestand ein typischer Keuchhusten mit Hustenparoxysmen, positiver Kultur und dem für Keuchhusten charakteristischen Blutbild. Hiernach scheint nicht nur in der ätiologischen Rolle des Keuchhustenbacillus für den Keuchhusten kein Zweifel zu bestehen, sondern auch der Beweis erbracht, daß ein filtrierbares Virus für die Entstehung der Pertussis keine Bedeutung hat.

VI. Die Serologie des Keuchhustens.

Über im Blutserum von Keuchhustenkranken und Rekonvaleszenten auftretende spezifisch gegen den BORDET-GENGOU-Bacillus gerichtete Antikörper (Agglutinine, komplementbindende Antikörper) liegen in der älteren Literatur schon vielfach Mitteilungen vor.

Der Nachweis von Agglutininen vermittelt der *Agglutinationsreaktion* scheint mit Schwierigkeiten verknüpft zu sein, da übereinstimmend festgestellt wurde, (BORDET, PORCELLI, WINHOLDT, GIESE, WEIL u. a.), daß der Keuchhustenbacillus vielfach zur Spontanagglutination und auch zu unspezifischen Reaktionen neigt. Ferner wird allgemein berichtet, daß bei der Schwäche der Reaktion und ihrem leichten Verschwinden der Gehalt an Agglutininen im Keuchhustenserum sehr gering zu sein scheint, wodurch ihr sicheres Erfassen sehr erschwert wird und ein klares Urteil nicht erlaubt. Damit kommt der Agglutinationsreaktion für diagnostische Zwecke keine wesentliche Bedeutung zu. Diesen Angaben stehen allerdings die erst jüngst von STOLZOVÁ-SUTORISOVÁ mitgeteilten Befunde gegenüber, wonach in 11 von 15 Seren Keuchhustenkranker Agglutinationstiter von 1 : 1000 bis 1 : 2000 gezeigt werden konnten. Die Antikörper sollten am 10.—14. Tage der Erkrankung auftreten und etwa solange nachweisbar sein, wie die Keuchhustenbacillen im Nasen-Rachensekret.

Allerdings müßte durch umfangreiche Kontrolluntersuchung der Beweis für ihre Spezifität gebracht werden, da man sonst, wie oben dargelegt, leicht zu Trugschlüssen verleitet werden kann. Wir selbst konnten jedenfalls in den Seren Keuchhustenkranker vermittels der Agglutinationsreaktion keine spezifischen Antikörper nachweisen, die uns mit Sicherheit zu der Diagnose Keuchhusten Veranlassung gegeben hätten. Vielmehr mußten wir gleichfalls die Neigung der Keuchhustenbacillen zur Spontanagglutination und zur Unspezifität unterstreichen und damit die Angaben älterer Autoren bestätigen.

Bessere Ergebnisse wurden mit der *Komplementbindungsreaktion* erzielt.

Schon BORDET und GENGOU konnten spezifisch gegen den Keuchhustenbacillus gerichtete komplementbindende Antikörper im Serum von Keuchhustenkranken und Rekonvaleszenten nachweisen, wenn auch nur an wenigen Fällen. Ebenso beschränkt sich ein Teil der Nachprüfungen auf ein mehr oder weniger kleines Material (FRAENKEL, WOLLSTEIN, ARNHEIM, BECKER und MENSCHIKOFF, FINIZIO, HESS, NETTER und WEIL, FRIEDLÄNDER und WAGNER, WINHOLT). Immerhin stärkt die Summe dieser Untersuchungen das Ergebnis der umfangreicheren von RENAUX (73 Keuchhustenfälle), CHIEWITZ, JACOBSEN und MEYER (112 K-Fälle) und GIESE (123 K-Fälle). Danach werden bei fast allen Keuchhustenpatienten im Serum Antikörper gefunden, die im allgemeinen schon in der zweiten Woche nach Krankheitsbeginn auftreten, in der dritten Woche häufiger werden, und etwa in der fünften bis achten Woche ihr Maximum erreichen. Sie können mindestens einige Monate, nach GIESE sogar Jahre, bestehen bleiben, wenn auch eine derartig lange Persistenz nicht die Regel zu sein braucht.

Größere Beachtung verdienen die neueren Untersuchungen von KELLER, A. und E. KLOPSTOCK, die an einem Material von 88 Fällen in 70% bei mindestens 1 Untersuchung positive, bei 10% zweifelhafte und bei 20% negative Ergebnisse erzielten bei einer Unspezifität der Reaktion von nur 5%. Die negative Reaktion war besonders häufig bei Säuglingen, so daß einmal eine geringere Fähigkeit der Säuglinge, Antikörper zu bilden, angenommen, andererseits aber die Möglichkeit betont wurde, daß bei mehrfacher Untersuchung die Reaktion dennoch zu einem anderen Zeitpunkt positiv geworden wäre. GUNDEL und SCHLÜTER wiesen auf zwei Mängel hin, die bei der bisherigen serologischen Diagnostik zu wenig Berücksichtigung fanden: Einmal, daß nicht alle Keuchhustenstämme sich zur Herstellung von Antigenen eignen und dementsprechend unterschiedliche Ergebnisse erzielt wurden, zum anderen, daß Fehlerquellen und Schwierigkeiten in der Technik der Versuchsanordnungen zu suchen sind. Unter Verwendung eines lecithinisierten Alkoholantigens und bei Ansetzen der Reaktion bei 0° konnte die Komplementbindung so eingestellt werden, daß eine Spezifität von fast 100% erreicht wurde. Unter Berücksichtigung von über 300 Kontrolluntersuchungen zeigte sich an Hand von 70 Keuchhustenfällen, daß zwischen dem Anfang der 3. und dem Ende der 4. Woche *alle* Keuchhustenfälle *positive* Resultate aufwiesen. Bei 49 Kindern, die zwischen dem Anfang der 3. Woche und dem Ende des 4. Monats geprüft wurden, reagierten 44 positiv, 2 zweifelhaft und nur 3 (Säuglinge) negativ. Auch KATRIES und GÖTZE fanden, daß bei *jedem* der 14 zur Untersuchung gelangten Kindern im Verlaufe der Keuchhustenerkrankung eine positive Komplementbindung gegenüber dem BORDET-GENGOU-Bacillus auftrat, wobei das Maximum der positiven Resultate zwischen dem 1. und 2. Monat der Erkrankung lag. Nach Angaben von BAYER ist die höchste Zahl an positiven Ergebnissen in der 4.—9. Woche des konvulsiven Stadiums zu finden. Nach diesem Termin läßt die Stärke des Antikörpernachweises nach. Liegt der Keuchhusten bereits 1 Jahr zurück, so wurde nur

selten eine positive Reaktion angetroffen. Die nach diesem Zeitpunkt beobachteten „unechten Keuchhustenrezidive“ zeigten eine negative Reaktion. BAYER schließt aus dem schnellen Absinken des Antikörpernachweises, daß der Keuchhusten eine akut verlaufende Infektionskrankheit ist und nicht einen jahrelangen Infektionszustand darstellt, wie POSPISCHILL es beschrieben hat.

Im Verfolg weiterer Untersuchungen konnten wir feststellen (vgl. GUNDEL, KELLER und SCHLÜTER), daß der negative Ausfall der Komplementbindungsreaktion in der Tat auch das Fehlen von Antikörpern anzeigt und nicht methodisch bedingt ist, und zwar deshalb, weil die große Mehrzahl der negativen Fälle entweder kein echter Keuchhusten war oder einer Altersgruppe angehörte, die nach unseren Erfahrungen gegenüber BORDET-GENGOU-Bacillen ein schlechter Antikörperbildner ist (Säuglinge), oder aber letal verlief, bei denen also das Fehlen von Antikörpern durchaus verständlich erscheint.

Gerade dieser letzte Punkt ist mit Rücksicht auf die Frage der *hygiogenetischen* (v. GROER) Bewertung des Antikörpers von besonderem Interesse. Aus dem Fehlen des Antikörpers im Säuglingsalter, d. h. derjenigen Altersperiode, die erfahrungsgemäß die schwierigsten und hartnäckigsten Verlaufsformen zeigt, sowie bei den letal verlaufenden Fällen darf doch geschlossen werden, daß die Anwesenheit dieses Antikörpers im Blut, vorsichtig ausgedrückt, zum mindesten Vorgänge anzeigt, die mit einem günstigen Verlauf und Ausgang des Keuchhustens im Zusammenhang stehen. Diese Schlußfolgerung ist gewiß in den allein möglichen Grenzen gedacht und gehalten, muß aber doch ausdrücklich hervorgehoben werden, da ihre Zulässigkeit die erste sachliche Grundlage für eine spezifische Vaccinoprophylaxe und -therapie darstellt. Auf jeden Fall ist es nicht angängig, die Heilung oder Vorgänge, die mit der Heilung einer Erkrankung im Zusammenhang stehen, ohne weiteres mit der Anwesenheit eines selbst sicher erwiesenen Antikörpers in Beziehung zu bringen. Hierzu bedarf es besonderer Beweise, die uns eine, wenn auch nicht eng begrenzte, so doch offensichtliche Verknüpfung zwischen Verlaufsform oder Ausgang der Erkrankung sowie Antikörpergehalt des Blutes anzeigt.

Von Interesse sind daher die Feststellungen, daß auch nach Vaccination mit aus BORDET-GENGOU-Bacillen hergestellten Antigenen im Serum der Geimpften komplementbindende Antikörper auftreten. Diese sind etwa 10 Tage nach Beginn der Impfung erstmalig nachzuweisen (KRISTENSEN und LARSEN, KAIRIES und GÖTZE, BAYER) erreichen aber schon zu dieser Zeit einen Titer, der beträchtlich höher ist als die durchweg gefundenen Maximalwerte bei der natürlichen Keuchhustenerkrankung (GUNDEL, KELLER und SCHLÜTER).

Die erreichten Titer können aber selbst bei gleicher Vaccinationstechnik und Dosis in beträchtlichen Grenzen bei den einzelnen Kindern schwanken. Worauf dies zurückzuführen ist, läßt sich nicht ohne weiteres sagen. Unwillkürlich wird man aber an die zutage getretenen sehr unterschiedlichen Antikörpertiter bei der natürlichen Keuchhustenerkrankung sowie an die zahllosen Verlaufsformen des Keuchhustens erinnert. Diese Befunde sind für die Erkenntnis der Reaktionsweise des kindlichen Organismus hinsichtlich einer spezifischen Vaccinoprophylaxe und -therapie nicht unbedeutend. Zu beantworten wäre allerdings noch die Frage nach der hygiogenetischen Bedeutung dieses Antikörpers und damit auch die Frage nach der Identität der gesamten komplexen immunologischen Reaktionen bei der natürlichen Erkrankung und nach der Vaccination.

Was die Schlußfolgerung all dieser Beobachtungen anbelangt, so kann gesagt werden, daß bei einwandfreier Technik die Komplementbindungsreaktion eine echte Antigen-Antikörperreaktion zwischen dem BORDET-GENGOU-Bacillus

und dem Keuchhustenserum darstellt. Des weiteren kann gefolgert werden, daß die Keuchhustenerkrankung stets mit einer Infektion des BORDET-GENGOU-Bacillus einhergeht, die der Organismus mit der Bildung spezifischer Antikörper, die immer im Verlauf der Erkrankung auftreten, beantwortet. *Damit ist ein weiteres wichtiges Argument für die spezifische Rolle des BORDET-GENGOU-Bacillus für den Keuchhusten hinzugekommen.*

VII. Epidemiologie und Immunologie des Keuchhustens.

Das Studium der Epidemiologie des Keuchhustens bereitet, wie DE RUDDER in seiner ausgezeichneten Monographie betont, insofern größere Schwierigkeiten, als bei dieser Erkrankung im Gegensatz zu den anderen bekannten Infektionskrankheiten des Kindesalters mit unsicheren und variableren Größen gerechnet werden muß. Wenn vielleicht aus diesem Grunde die Epidemiologie des Keuchhustens stiefmütterlicher behandelt wurde als beispielsweise die der Diphtherie, des Scharlach oder der Masern, so hat sie das vom sozialhygienischen und volksgesundheitlichen Standpunkt eigentlich sehr wenig verdient. Die Völkerbundsstatistiken beweisen das zur Genüge. War in der Vorseherzeit die Diphtherie die gefährlichste Erkrankung des Kindesalters, so erfordert heute der Keuchhusten unter unserer Kinderwelt die meisten Todesopfer.

Einer genauen Erfassung der Mortalitätszahlen stehen insoweit Schwierigkeiten im Wege, als infolge einer ungenügenden Meldepflicht in fast allen Ländern die absoluten Mortalitätsziffern auch nicht hinreichend angegeben werden können. Dazu kommt hinzu, daß bekanntlich der Keuchhusten selten direkt zu Tode führt, sondern fast ausschließlich durch Komplikationen, besonders durch die Bronchopneumonie. Folglich werden Todesfälle, die durch Komplikationen des Keuchhustens bedingt sind, vielfach beispielsweise unter der Rubrik „Bronchopneumonie“ klassifiziert je nach der individuellen Einstellung, den Prinzipien und Gewohnheiten der Ärzte, der Kreisärzte und der statistischen Behörde. Es dürfte verständlich sein, daß die verschiedensten Länderstatistiken aus diesen Gründen nicht nur ungenaue Angaben enthalten, sondern auch untereinander unvergleichbar sind.

Wenn im folgenden nunmehr in der Tabelle 1 eine Übersicht über die Sterblichkeit an den 4 häufigsten Infektionskrankheiten im Kindesalter gebracht wird, die den Berichten der Hygienesektion des Völkerbundes entnommen ist, so muß man sich mit Rücksicht auf das vorhin Gesagte darüber im klaren sein, daß die darin angegebenen Zahlen der absoluten Mortalität nicht entsprechen und die Verhältnisse in den einzelnen Ländern auch nicht annähernd genau wiedergeben. Immerhin gehen aus dieser Zusammenstellung zwei Tatsachen hervor, daß 1. *in der Mehrzahl der verschiedensten europäischen und außereuropäischen Länder die Verluste an Keuchhusten nicht nur die Todesfälle an Diphtherie, Scharlach oder Masern erreichen, sondern diese sogar vielfach erheblich übertreffen*; 2. *die Verluste an Keuchhusten vom Beginn des Jahrhunderts bis Ende 1930 erheblich abgenommen haben.*

Aus dem Verhältnis der Sterblichkeit an den 4 häufigsten Infektionskrankheiten zu den Gesamttodesfällen während der Jahre 1926—1930, welches die Tabelle 2 der Völkerbundsstatistik zeigt, sind weiterhin die großen Verluste zu entnehmen, die jährlich in den verschiedensten Ländern an diesen Krankheiten zu beklagen sind. So betrug beispielsweise die Zahl der Todesfälle an Keuchhusten in Deutschland während dieser Jahre insgesamt 20 709, was einem Prozentsatz von 0,55% aller Todesfälle an den verschiedensten Krankheiten entspricht.

Tabelle 1. Die Sterblichkeit an Keuchhusten, Diphtherie, Scharlach und Masern in einigen Ländern von 1901—1930 (bezogen auf 1 Million Einwohner).

Länder	Jahre	Keuchhusten	Diphtherie	Scharlach	Masern
Deutschland	1901—1905	324	330	223	238
England und Wales . . .		301	222	126	327
Frankreich		—	—	—	—
Ungarn		421	469	666	405
Italien		197	139	48	212
Niederlande		214	136	27	370
Schweiz		199	210	52	193
Tschechoslowakei . . .		318	411	416	328
Australien		—	—	—	—
Vereinigte Staaten . . .		109	296	110	90
Deutschland	1906—1910	246	237	161	183
England und Wales . . .		253	163	86	291
Frankreich		85	85	33	88
Ungarn		360	406	543	443
Italien		168	156	87	299
Niederlande		188	78	35	228
Schweiz		173	145	39	117
Tschechoslowakei . . .		—	—	—	—
Australien		121	107	14	25
Vereinigte Staaten . . .		115	224	106	108
Deutschland	1911—1915	183	239	121	145
England und Wales . . .		209	140	62	343
Frankreich		66	77	32	111
Ungarn		301	360	569	350
Italien		158	108	93	230
Niederlande		171	69	23	189
Schweiz		119	107	24	75
Tschechoslowakei . . .		—	—	—	—
Australien		69	154	10	63
Vereinigte Staaten . . .		98	179	68	84
Deutschland	1916—1920	118	243	56	75
England und Wales . . .		157	143	33	208
Frankreich		50	88	18	56
Ungarn		—	—	—	—
Italien		125	111	55	151
Niederlande		97	41	8	74
Schweiz		60	72	8	24
Tschechoslowakei . . .		109	63	86	103
Australien		57	90	8	20
Vereinigte Staaten . . .		78	121	36	60
Deutschland	1921—1925	98	69	16	77
England und Wales . . .		131	88	29	122
Frankreich		37	53	13	54
Ungarn		86	99	262	106
Italien		88	77	64	140
Niederlande		97	41	8	74
Schweiz		60	72	60	24
Tschechoslowakei . . .		109	63	86	103
Australien		57	90	8	20
Vereinigte Staaten . . .		78	121	36	60
Deutschland	1926—1930	65	58	20	50
England und Wales . . .		97	80	17	96
Frankreich		40	56	12	56
Ungarn		52	139	41	52
Italien		83	78	56	128
Niederlande		90	39	16	89
Schweiz		43	45	8	26
Tschechoslowakei . . .		112	110	45	101
Australien		52	64	18	23
Vereinigte Staaten . . .		64	68	21	46

Ähnliche Feststellungen wurden von anderen Autoren gemacht. In Amerika starben 1926 nach einer Statistik aus 43 Staaten 2595 Kinder an Scharlach, 7690 an Masern, 8150 an Diphtherie und 9000 an Keuchhusten (SAUER und HAMBRECHT). 1928 verzeichnet der United States Public Service Report über 6000 Todesfälle an Keuchhusten bei Kindern unter 5 Jahren. Das übertrifft die Todesfälle an Diphtherie, Scharlach, Masern und Tuberkulose, ja überschreitet sogar die Zahl an Masern und Scharlach zusammen. MCKAY wiederum berechnete das von je 100000 Todesfällen in Amerika während der letzten Jahre 7,4 auf Diphtherie, 5,6 auf Keuchhusten und 4,2 auf Masern entfallen. Der Keuchhusten würde demnach eine Mittelstellung zwischen Diphtherie und Masern einnehmen. In England waren nach statistischen Angaben von HILL in den Zeiträumen von 1921—1930 40000 Todesfälle an Keuchhusten zu verzeichnen, obwohl diese Zahl nur $\frac{1}{3}$ von jenen aus den Jahren 1861—1870 betrug. MADSEN errechnete die Sterblichkeit der jährlich an Keuchhusten gestorbenen von 16 europäischen Staaten während der Jahre 1906—1910 mit ungefähr 220 auf 1 Million Einwohner.

Tabelle 2. Verhältnis der Sterblichkeit an Keuchhusten, Diphtherie, Scharlach, Masern zu den Gesamttodesfällen, während der Jahre 1926—1930 in verschiedenen Ländern.

Länder	Gesamt- todesfälle in den Jahren 1926—1930	Keuchhusten		Diphtherie		Scharlach		Masern	
		Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
Deutschland . . .	3 747 711	20 709	0,55	18 423	0,49	6 325	0,17	15 987	0,43
England und Wales	2 386 721	19 144	0,80	15 860	0,66	3 293	0,14	18 993	0,80
Frankreich . . .	3 449 875	8 172	0,24	11 482	0,33	2 397	0,07	11 441	0,33
Ungarn	724 264	2 194	0,30	5 932	0,82	1 752	0,24	2 209	0,31
Italien	3 209 778	16 735	0,52	15 737	0,49	11 202	0,35	25 635	0,80
Niederlande . . .	379 693	3 443	0,91	1 510	0,40	504	0,16	3 410	0,90
Schweiz	241 094	863	0,36	898	0,37	159	0,07	521	0,22
Tschechoslowakei .	1 105 762	8 104	0,73	7 978	0,72	3 244	0,29	7 338	0,66
Australien	290 800	1 629	0,56	1 990	0,68	551	0,19	711	0,25
Vereinigte Staaten .	6 631 270	36 013	0,54	38 052	0,57	12 078	0,18	25 929	0,39

Die *Letalität* des Keuchhustens steht den Masern nach allen Erfahrungen nicht nach. Von 15 711 Erkrankungsfällen, welche in den Jahren 1895—1901 in Wien zur Meldung kamen, starben 1052, was einer mittleren Letalität von 6,6% entspricht (NEURATH). Wenn man jedoch berücksichtigt, daß mit aller Wahrscheinlichkeit bei diesen Angaben eine gewisse Auswahl schwerer Fälle stattgefunden hat — das solche Fälle leichter zur Meldung gelangen — so muß diese Zahl als zu hoch betrachtet werden. DE RUDDER kommt auch zu einem wesentlich kleineren Prozentsatz und errechnete in Übereinstimmung mit einer früheren Statistik von UFFELMANN, welche BAGINSKY anführt, eine Gesamtletalität von etwa 2%, welche den eigentlichen Tatsachen wohl am nächsten kommt. Nach HILL betrug in den Jahren 1925—1929 in London die Letalität bei Kindern unter 10 Jahren 1,26%.

Wenn wir die *Letalität in den verschiedensten Altersklassen* betrachten, so kann eine steigende Gefährdung mit zunehmenden jüngeren Altersstufen konstatiert werden. Als Grund für die hohe Gefährdung des Kleinkindesalters und des Säuglingsalters wird allgemein die den Keuchhusten komplizierende Bronchopneumonie angegeben, die in diesem Alter besonders deletär verläuft. Die Letalität beträgt nach TOEPLITZ im Säuglingsalter etwa 26%, im Alter von 1—2 Jahren etwa 10% und sinkt mit weiterem Alter kontinuierlich ab. Unter 7000 Todesfällen an Keuchhusten in Amerika waren 83% weniger als 2 Jahre

und 58% weniger als 1 Jahr alt (SAUER und HAMBRECHT). Nach einer Kopenhagener Statistik von MADSEN betrug die Letalität in den verschiedensten Lebensaltern von 0—1 Jahren 24,3%, von 1—5 Jahren 2,5%, von 5—15 Jahren 0,7% und über 15 Jahren 0%. Aus dieser Statistik geht weiterhin hervor, daß die Letalität während des 1. Lebensmonats äußerst gering ist, zwischen dem 2. und 3. Monat höher wird und zwischen dem 3. und 12. Monat am höchsten ist. Es besteht deshalb die Meinung, daß im 1. Lebensmonat eine gewisse angeborene Immunität vorhanden ist, die von der Mutter möglicherweise passiv diaplacental übertragen wird. Andererseits sind auch von den verschiedensten Autoren (BARTHEZ und RILLIEZ, FEER, HEUBNER) Keuchhustenerkrankungen in den ersten Lebenstagen beobachtet worden (zitiert nach DE RUDDER).

Die Letalität unter beiden Geschlechtern soll nach verschiedenen Angaben bei den weiblichen Personen höher sein als bei den männlichen. In den Vereinigten Staaten war das Verhältnis der Keuchhustensterblichkeit bei den weiblichen Kindern zu den männlichen im Jahre 1900 wie 13,4 : 11,1, im Jahre 1910 wie 12,0 : 9,5 und im Jahre 1920 wie 13,1 : 10,9 (zit. nach MADSEN). LUTTINGER stellte unter 8520 Fällen 55,2% der Fälle unter dem weiblichen Geschlecht fest und 44,8% unter dem männlichen. In Dänemark wurden gleichfalls ähnliche Beobachtungen gemacht, desgleichen auch von DEBRÉ und JOHNSEN in bezug auf Paris. Demgegenüber haben sich andere Autoren (z. B. HONDILINK) auch gegen diese Auffassung ausgesprochen. Es dürfte allerdings auch schwer sein, Gründe dafür anzuführen, warum die Letalität beim weiblichen Geschlecht höher sein soll als beim männlichen. Vielleicht ist das zahlenmäßig geringe Überwiegen des weiblichen Geschlechtes über das männliche, das somit also auch eine höhere Erkrankungsziffer liefert und daraus folgend wiederum eine höhere Letalität aufweist, die einfachste Erklärung dafür.

Tabelle 3. Häufigkeit der vier ansteckenden Kinderkrankheiten unter Schulkindern in bezug auf das Alter. (Nach COLLINS.)

Alter	Anzahl der Fälle (31 353)	Keuchhusten		Diphtherie		Scharlach		Masern	
		a	b	a	b	a	b	a	b
5	210	7,7	48,6	0,9	3,3	0,8	5,2	4,5	67,1
6	1191	5,5	56,8	0,9	4,4	0,9	5,9	6,1	67,4
7	2863	4,3	60,8	0,8	5,6	1,0	6,5	4,2	75,7
8	3701	3,2	66,7	0,7	5,8	1,1	7,8	3,2	79,9
9	4089	2,6	69,7	0,6	7,0	1,1	8,4	2,2	83,4
10	4173	2,1	69,4	0,5	7,1	0,8	9,5	1,5	84,4
11	3829	1,6	74,2	0,3	8,5	0,4	12,1	0,9	86,7
12	3683	1,1	75,0	0,2	8,1	0,2	10,5	0,6	86,5
13	3089	0,7	77,4	0,2	7,1	0,1	11,1	0,4	88,6
14	2177	0,3	76,7	0,1	7,6	0,1	11,8	0,2	89,0
15	1212	0,2	76,4	0,1	10,8	0,1	10,6	0,2	86,6
16	624	0,1	79,2	0,1	10,3	0,1	11,9	0,1	90,9
17	317	0,1	73,5	0,1	12,6	0,1	12,9	0,1	79,2

a) Prozentzahl der Kinder, die in dem angezeigten Alter die Erkrankung bekamen.

b) Prozentzahl der Kinder, die bis zu dem angezeigten Alter die Krankheit schon gehabt hatten.

Wie bei der Mortalität, so ist es auch bei der zahlenmäßigen Erfassung der *Morbidität* des Keuchhustens eine bekannte Tatsache, daß die gemeldeten Fälle viel niedriger sind als die wirkliche Zahl an Erkrankungsfällen. Wenn auch die

in den Statistiken angeführten Ziffern wohl dazu dienen können, die allgemeine Tendenz der Erkrankung zum Ansteigen oder zum Abnehmen zu verfolgen, so können sie uns aber auf der anderen Seite nicht die wahre Frequenz der Morbidität angeben. Ohne Zweifel geben uns die besten Resultate, die Höhe der Morbidität der Erkrankung zu erfassen, die Exploration von Kindern bei Eintritt und bei Verlassen der Schule, wie es COLLINS 1924 bei mehr als 30 000 Personen aus 16 östlichen und südlichen Gegenden der Vereinigten Staaten durchgeführt hat, wie die Tabelle 3 zeigt. Daraus resultiert, daß der Keuchhusten — vom 5. Lebensjahr an betrachtet — am häufigsten verläuft zwischen dem 5. und 6. Jahre, die Diphtherie zwischen dem 5.—10. Jahr, Masern zwischen dem 5.—7. Lebensjahr und schließlich Scharlach zwischen dem 7.—9. Lebensjahr. Des weiteren geht aus der Tabelle hervor, daß bis zum schulpflichtigen Alter über 56,8% aller Kinder Keuchhusten schon durchgemacht haben und bis zum 17. Lebensjahr 73,5%. Ähnliches berichten STOCKS und KARN (1932), nach welchen 44% aller Kinder in Groß-London bis zum 5. Lebensjahr Keuchhusten überstanden hatten, während schätzungsweise 61% aller Personen während ihres Lebens die Erkrankung gehabt haben. Diese Ergebnisse decken sich auch ungefähr mit den Angaben DE RUDDERS, daß der Keuchhusten in allen dichter besiedelten Ländern vorwiegend die jüngsten Altersstufen befällt und im Mittel über 60% aller Keuchhustenfälle auf das Vorschulalter entfallen.

Die Erkrankungsbereitschaft an Keuchhusten ist, wie schon aus diesen wenigen Angaben zu ersehen ist, sehr hoch. Das trifft in gleicher Weise für alle Menschenrassen zu. Wenn auch der sogenannte *Kontagionsindex*, das ist die Zahl, welche angibt, wieviel von je 100 Menschen, welche durch Kontakt mit einem Kranken Gelegenheit zur Ansteckung hatten, erkranken, infolge der wechselnden Größen beim Keuchhusten nicht präzise bestimmt werden kann, so ist aus den oben angeführten Zahlen in Übereinstimmung mit DE RUDDER der Kontagionsindex mit 60—80% wohl nicht zu hoch angesetzt.

Der Keuchhusten kommt in allen Gegenden der Welt vorwiegend *endemisch* vor. Häufiger auch und in seinen Erscheinungen schwerer findet er sich allerdings in den kälteren und gemäßigeren Zonen. Wenn der Keuchhusten in unseren Gegenden in der Regel nur sporadisch auftritt oder nur endemisch ist, so nur deswegen, weil bei dem genannten hohen Kontagionsindex das Verhältnis der Kinder, die schon erkrankt waren, recht beträchtlich ist und die dann infolge einer schon erworbenen Immunität einer Weiterverbreitung der Infektionskrankheit ein Ziel setzen. Der Keuchhusten ist daher in den Städten ausschließlich sporadisch zu allen Jahreszeiten anzutreffen, und zwar meistens im Anschluß an eine Endemie. Anders liegen jedoch die Verhältnisse in Ländern, die durch ihre geographische Lage mehr isoliert sind, die durch eine größere Abgeschlossenheit ihrer Bewohner kaum oder wenig mit den Nachbarländern in Berührung kommen und dadurch den Keuchhusten für mehrere Jahre entfernt halten. Wird aber ein solches Land erneut infiziert, dann flackert eine wahre Epidemie auf, die fast alle Kinder befällt, die noch nicht den Keuchhusten gehabt haben. Das ist beispielsweise, wie MADSEN berichtet, auf den Färöerinseln, einer kleinen Inselgruppe im Norden Schottlands, die staatlich zu Dänemark gehört, der Fall, wo der Keuchhusten nicht endemisch ist, sondern mit vollkommen epidemischem Charakter vom Beginn des Jahrhunderts in großen Intervallen alle 7—8 Jahre aufzutreten pflegte und dann viele Opfer erforderte.

Bei epidemieartigem Charakter des Keuchhustens pflegen auch die *sozialen Verhältnisse* insofern eine Rolle zu spielen, als die Kinder der ärmeren Volksschichten der Infektion eher ausgesetzt sind als diejenigen der reicheren Volksschichten, die durch bessere hygienische Lebensbedingungen und durch bessere Isolierungsmöglichkeiten entweder gar nicht oder erst später infiziert werden. Dadurch werden vor allem die Säuglinge geschont, so daß die Sterblichkeit, die, wie oben erwähnt, in diesem Alter besonders hoch ist, dann weit geringer ist. Auf der anderen Seite werden durch die schlechteren Wohnungs- und Lebensverhältnisse die Kinder der ärmeren Volksschichten eher und an Zahl mehr infiziert, wobei ungenügende Pflege bei diesen Zuständen die Krankheit verschlimmern oder zu prognostisch ungünstigen Mischinfektionen führen kann.

Hinsichtlich des *jahreszeitlichen Auftretens* des Keuchhustens sind im Gegensatz zu vielen anderen Infektionskrankheiten bei der Pertussis große Unregelmäßigkeiten zu konstatieren. Nach HARMON liegt der Gipfel der Keuchhustenerkrankung zwischen Januar und Juni, vereinzelt kommen im Laufe eines Jahres auch Doppelgipfel vor. In manchen Städten ist der Kulminationspunkt nach den Winter- und Frühlingsmonaten verschoben. MADSEN wiederum stellt wenigstens hinsichtlich der Morbidität keinen jahreszeitlichen Einfluß fest. Hingegen wies die Letalität in Dänemark in den Monaten Februar und April ausgesprochene Maxima auf. Sicherlich können auch klimatische Einflüsse die Krankheit verschlimmern, indem sie das Auftreten der bronchopneumonischen Komplikation begünstigen, aber sie werden wohl kaum die Zahl der Fälle beeinflussen können. Das Auftreten des Keuchhustens zu verschiedenen Jahreszeiten hängt wahrscheinlich damit zusammen, daß diese Infektionskrankheit nicht an allen Orten zu gleicher Zeit sich entwickelt, sondern sich nur durch direkten Kontakt überträgt und so kontinuierlich von Ort zu Ort weiterschreitet. Deshalb eignen sich auch die kleineren Länder, bei denen die „Infektkette“ mit größerer Sicherheit verfolgt werden kann, besser als die größeren Länder zu epidemiologischen Studien.

Wie schon angedeutet, erfolgt die *Übertragung* des Keuchhustens im Gegensatz zu anderen Infektionskrankheiten des Kindesalters, wohl ausschließlich durch direkten Kontakt von Mensch zu Mensch auf dem Wege der Tröpfcheninfektion. Die umfangreichen Versuche von CHIEWITZ und MEYER mit der Hustenplattenmethodik (vgl. S. 20) haben das zur Genüge bewiesen.

Für die Übertragung von Hustentröpfchen können nach den Untersuchungen von FONTEYNE verschiedene Möglichkeiten in Betracht kommen. Die Hustentröpfchen können einmal in der Luft bis etwa 3 Stunden nach der Expektoration suspendiert bleiben, zum anderen können größere Tropfen oder Schleimfäden an Möbel, Boden, Bettwäsche, Taschentüchern und Handtüchern usw. haften, die mit Speichel oder Erbrochenem benetzt wurden. Bei dieser Art kann die Möglichkeit der Übertragung bis zu 50 Stunden dauern.

Andererseits soll der Keuchhustenbacillus wenig widerstandsfähig sein und außerhalb des menschlichen Körpers nur kurze Lebensdauer haben, wie man das vor allem durch die Züchtung des Erregers weiß, die mit größter Sicherheit ausschließlich nur durch direktes Anhusten von besonders optimalen Nährböden gelingt. Der Keuchhustenbacillus ist vor allem gegen Austrocknung sehr sensibel. Indessen werden die Mikroben nicht unmittelbar alle getötet. So hat GURALSKI nach seinen Angaben selbst nach 3 Tagen noch lebende Keuchhustenbacillen im eingetrockneten Sputum nachweisen können.

Auf den Erfahrungen mit der Hustenplattenmethodik fußend, ist die Übertragungsfahr am größten während des katarrhalischen Stadiums des Keuchhustens, wo die Bacillen am meisten nachzuweisen sind, während einer Zeit

also, in der gewöhnlich die klinische Diagnose noch nicht gestellt werden kann. Im Stadium convulsivum wird allmählich der Prozentsatz des Bacillennachweises geringer, um, obwohl die Kinder dann häufig noch Anfälle haben, ungefähr 4—6 Wochen nach Beginn der Hustenparoxysmen in der Regel auf 0 abzusinken (vgl. S. 20). Das Verschwinden der Bacillen kann mit dem Auftreten von Antikörpern in Zusammenhang gebracht werden, die zu dieser Zeit auftreten und mit der Komplementbindungsreaktion nachzuweisen sind und gegen Ende der 4.—6. Woche nach Beginn des Krampfstadiums ihr Maximum erreichen. Diese bakteriologisch-serologischen Feststellungen stimmen gut überein mit den Erfahrungen der Kliniker, daß Kinder, die 4—6 Wochen ihren Keuchhusten haben, nicht mehr infektiös sind und den Keuchhusten nicht mehr übertragen können (PFAUNDLER, SUNDAL, BISCHOFF u. a.). Die dänischen Autoren haben mit dieser Regel gute Erfahrungen gesammelt, denn die Schulklassen, in denen die Rekonvaleszenten 4—5 Wochen nach Beginn ihrer Hustenanfälle wieder untergebracht waren, haben keine neuen Krankheitsfälle mehr gemeldet.

Der Keuchhusten hinterläßt bekanntlich eine ziemlich dauerhafte *Immunität*, so daß der einmal erkrankte Organismus sich einer nochmaligen Infektion gegenüber als widerstandsfähig erweist. Die Immunität ist vielleicht nur eine relative und wahrscheinlich, bedingt durch den biologischen Charakter des Keuchhustenbacillus mit seiner Fähigkeit, Gifte zu bilden, im wesentlichen eine antitoxische oder antiendotoxische. Es besteht also durchaus die Möglichkeit, daß nach überstandener Keuchhusten nochmals eine bakterielle Infektion stattfinden kann, die sich klinisch in Form von Rezidiven äußert, nur kommt es dann wegen der natürlich erworbenen antitoxischen Immunität nicht mehr zu dem voll ausgeprägten Bild des typischen Keuchhustens mit seinen charakteristischen Hustenparoxysmen, sondern nur zu allgemeinen katarrhalischen Symptomen. Tatsache ist, daß namentlich bei längerem Zurückliegen der Erkrankung Zweiterkrankungen vorkommen können. Typische Keuchhustenrezidive sind aber wegen der mehr oder weniger bestehenden antitoxischen Immunität relativ selten, meist verlaufen sie dann in abortiven Formen, so daß sie häufig dann unerkant bleiben, zumal wenn sie gutartig verlaufen.

Die Möglichkeit des Auftretens von Rezidiven im späteren Alter würde erklären, daß auch Erwachsene Keuchhusten übertragen können, ohne direkt als klinisch keuchhustenkrank erkannt zu werden. In Frage kämen vor allem Ärzte- und Schwesternerkrankungen in Kinderanstalten, worauf DE RUDDER hinweist. Im letzten Jahrzehnt wurde mehrfach ein epidemisches Auftreten von keuchhustenähnlichem Krampfhusten beobachtet (PÄSSLER), wobei die Mehrzahl der Fälle der Erkrankten Erwachsene waren. In diesem Zusammenhang verdienen auch die serologischen Befunde von KELLER, A. und E. KLOPSTOCK erwähnt zu werden, die gelegentlich bei Erwachsenen spezifische Antikörper fanden, ohne daß allerdings ein klinisch nachweisbarer Keuchhusten vorlag. Größere Beachtung ist ebenso den Befunden von BENNHOLDT-THOMSEN zu schenken, die bei sämtlichen Personen, deren Komplementbindungsreaktion vor Übernahme der Pflege von Keuchhustenkindern negativ oder schwach positiv ausfielen, nach längerem Keuchhustenkontakt eine stark positive Reaktion zeigten. Auch Dauerpflegepersonal wies nach längerem Kontakt mit keuchhustenkranken Kindern deutlich positive Befunde auf. Mütter, deren keuchhustenkranke Kinder alle eine positive Komplementbindung ergaben,

zeigten in gleicher Weise ein eindeutig positives Resultat. Es fanden sich also, nach den Angaben dieses Autors zu schließen, im Serum Erwachsener bei frischer Pertussisexposition jene spezifischen Antikörper, die auch im Verlaufe der Keuchhustenerkrankung bei Kindern auftreten und mit der Komplementbindungsreaktion nachzuweisen sind. Es hat sich demnach eine Aufimmunisierung Erwachsener bei erneuter Keuchhusteninfektion nachweisen lassen. Sehr wesentlich hätten diese Befunde an Bedeutung gewonnen, wenn gleichzeitig bei diesen Personen nach Keuchhustenbacillen gefahndet worden wäre. Die mögliche Feststellung positiver Bacillenbefunde hierbei wäre insbesondere für die Frage der Weiterverbreitung des Keuchhustens von Interesse gewesen.

Wer überträgt und verbreitet den Keuchhusten überhaupt? Die Tatsache, daß die Pertussis eine der häufigsten Infektionskrankheiten des Kindesalters ist, zusammen mit der anderen Tatsache, daß die Quelle der Infektion oftmals unbekannt ist, legt die Vermutung nahe, daß die Erkrankung häufig von Patienten verbreitet wird, bei denen der Keuchhusten so uncharakteristisch verläuft, daß er unerkant bleibt. In der Tat haben verschiedene Untersucher BORDET-GENGOU-Bacillen bei Patienten mit *abortivem Keuchhusten* nachgewiesen (KRISTENSEN, HÜNERMANN u. a.), und andere haben das Vorhandensein solcher Fälle durch die Komplementbindungsreaktion zu beweisen versucht (BAYER u. a.). Die klinische Erfahrung lehrt, daß abortive Keuchhustenfälle, die ohne bakteriologische Untersuchung oftmals unerkant bleiben, sehr häufig sind. In der Regel finden sich solche bei älteren Kindern, aber auch bei Erwachsenen, welche meistens früher Keuchhusten gehabt haben oder auch bei Patienten, die gegen die Erkrankung vacciniert wurden. Der uncharakteristische Husten bei Erwachsenen und die abortive Form des Keuchhustens bei Kindern sind daher unzweifelhaft in bezug auf die Epidemiologie der Pertussis von größter Wichtigkeit.

Im Anschluß hieran ist ferner die Frage von Bedeutung, ob es *Bacillenträger* gibt, die für die Weiterverbreitung der Krankheit eine Rolle spielen. Daß Bacillenträger *ohne* Krankheitssymptome hierfür wohl nur ausnahmsweise in Betracht kommen, geht schon aus der Tatsache hervor, daß hierüber während der letzten zwei Jahrzehnte nur vereinzelt in der Literatur berichtet ist.

STOLZOVÁ-SUTORISOVÁ führen zwei Fälle von Bruder und Schwester an, welche zwei Jahre nach der Keuchhustenerkrankung ihrer anderen Schwester von dieser infiziert wurden. Kulturen aus Nase und Rachenraum dieses Kindes ergaben einwandfrei differenzierte Keuchhustenbacillen, auch nach einer erneuten Untersuchung nach 7 Wochen. KLINE fand bei 4 Personen, welche in Kontakt mit Keuchhustenkranke waren, BORDET-GENGOU-Bacillen, trotzdem diese Personen keine charakteristischen Symptome der Erkrankung zeigten. Wie sich nach weiterer Beobachtung aber herausstellte, waren diese Personen nicht der Grund weiterer Ansteckung. Erwähnenswert ist ferner ein Fall eines 5jährigen Mädchens, worüber BISCHOFF berichtet, das am 15. Tag nach dem Zusammensein mit einem Pertussiskind einen einwandfreien Bacillenbefund ergab, ohne selbst Husten zu haben oder an Pertussis zu erkranken; es litt an einem Scharlach. Man könnte demnach geneigt sein mit Rücksicht auf diese Befunde auch für den Keuchhusten Bacillenträger anzunehmen.

Die Frage des Bacillenträgertums überhaupt ist in letzterer Zeit Gegenstand größerer Reihenuntersuchungen gewesen.

KLINE untersuchte mittels der Hustenplattenmethodik 130 Personen, von denen 71% während der Untersuchung katarrhalische Symptome zeigten. KRISTENSEN stellte das gleiche bei 500 Personen an, die nicht husteten und die auch nicht in Kontakt mit

Keuchhustenkranken waren, ferner bei 202 Personen, die eine Bronchitis, Diphtherie, einen Croup, eine Influenza, Tuberkulose und Pharyngitis hatten. WILCOX untersuchte 109 Kinder mit unspezifischen katarrhalischen Symptomen. SUGARE und McKEOD legten Kulturen an von 50 an verschiedenen Krankheiten gestorbenen und zur Sektion gelangten Kindern aus Trachea, Larynx und Lungen. *Alle diese Autoren konnten jedoch in keinem Falle Keuchhustenbacillen nachweisen.* Nur unter 9 von 301 Personen, die in Kontakt mit keuchhustenerkrankten Kindern lebten, wurden Keuchhustenbacillen gefunden (KRISTENSEN). Diese 9 Personen erkrankten später auch an Keuchhusten.

Die Unmöglichkeit, BORDET-GENGOU-Bacillen von Patienten mit unspezifischen Infektionen des oberen Respirationstractus zu isolieren, die negativen Resultate bei Personen, die nicht in Kontakt mit Keuchhusten waren, sowie die negativen Befunde bei Kindern, die durch irgendwelche Ursache zur Sektion gelangten, weisen also darauf hin, daß der Keuchhustenbacillus nur bei Personen vorkommt, die Keuchhusten haben oder gehabt haben oder die in Kontakt mit dieser Erkrankung waren. *Was die Weiterverbreitung des Keuchhustens anbelangt, so spielen nach alledem die abortiven oder die atypisch verlaufenen unerkannt bleibenden Formen der Pertussis bei Kindern als auch bei Erwachsenen eine wichtige Rolle.* Diese Feststellung dürfte für das Verständnis epidemiologischer Zusammenhänge als auch für die Bekämpfung des Keuchhustens recht bedeutungsvoll sein.

Aus den großen Morbiditäts- und Mortalitätszahlen geht *zusammenfassend* die große Bedeutung des Keuchhustens für unsere Kinderwelt hervor, noch mehr aber im Hinblick auf die Tatsache, daß die Erkrankung Wegbereiter für viele andere Krankheiten sein kann. Zwar geht die Pertussis in vielen Fällen ohne ernstere Komplikationen vorüber, wie sie als Keuchhustenpneumonie, Keuchhustenencephalitis, Keuchhusteneklampsie u. a. beschrieben sind; in vielen Fällen bereitet aber der Keuchhusten den Boden vor, auf dem sich bei einer schwächlichen Konstitution mit ihrer Anfälligkeit für jeden neuen Infekt, besonders die Tuberkulose, entwickelt. Auch kann es durch eine Keuchhusteninfektion zur Entwicklung einer latenten Lungentuberkulose kommen, die dann oft einen sehr stürmischen Verlauf nimmt. Auch die Masern und besonders die Rachitis werden durch eine hinzutretende Keuchhustenerkrankung oft sehr ungünstig beeinflusst. Des weiteren kann die Keuchhustenerkrankung, wie STOCKS und KARN hervorheben, psychische und physische Alterationen dauernder Natur hervorrufen, die nicht in Zahlen ausgedrückt werden können und deren letzte Folgen man noch nicht bestimmen kann. Man wird daher DE RUDDER Recht geben, wenn er betont, „daß fast nirgends demgegenüber die Staatsmedizin mit der einzig sich ergebenden Folgerung geantwortet hat, nämlich mit dem Versuche eines energischen Kampfes gegen diese Infektionskrankheit.“ Zwar sind in den letzten Jahrzehnten gegen Keuchhusten Erfolge zu verzeichnen gewesen, wie aus der Tabelle 1 hervorgeht, diese Rückgänge sind indes zum großen Teil auf die Besserung der Lebensbedingungen überhaupt, auf eine bessere Versorgung der Kranken und in einer Beschränkung der Komplikationen zurückzuführen. Von einer wirksamen *Bekämpfung* konnte jedoch nicht die Rede sein. Eine solche ist vielleicht in Zukunft, neben anderen Bekämpfungsmaßnahmen, durch eine zielstrebige *spezifische Prophylaxe* herbeizuführen.

VIII. Die spezifische Prophylaxe und Therapie des Keuchhustens.

1. Die aktive Immunisierung.

In dem Streben nach einer wirksamen Prophylaxe und Therapie des Keuchhustens wurde schon frühzeitig der Weg der aktiven Immunisierung des Organismus vermittelt einer aus BORDET-GENGOU-Bacillen hergestellten Vaccine beschritten. Aber trotz der bisher erschienenen großen Zahl der Arbeiten über die Erfahrungen mit der spezifischen Impfstoffbehandlung herrscht bis heute noch keine einheitliche Auffassung darüber, ob die Anwendung derselben berechtigt und begründet ist. Ein Vergleich der sehr unterschiedlich bewerteten Erfolge wird erschwert durch die verschiedenartigen Impfstoffe und durch die außerordentlich großen Unterschiede in der Stärke der Vaccinen verschiedener Herkunft.

Im allgemeinen wurden Keuchhustenvaccinen hergestellt mit abgetöteten BORDET-GENGOU'schen Keuchhustenbacillen, die in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt wurden. Verschiedene Autoren benutzten auch Mischimpfstoffe, die außer den Keuchhustenbacillen noch Bakterien der oberen Luftwege enthielten (Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken, Influenzabacillen, katarrhalische Mikrokokken u. a.). FUKUSHIMA verwendete eine durch Ätherextraktion entfettete Vaccine, MORABITO einen Impfstoff, der aus einer Aufschwemmung mehrerer frisch isolierter Keuchhustenstämmen in Wasser mit 0,7% Fluornatrium gewonnen und gleichzeitig mit einem Extrakt aus Lymphdrüsen gespritzt wurde. MANNARINI benutzte eine ätherisierte Stockvaccine, PFAU eine mit Formol abgetötete BORDET-GENGOU-Vaccine, die daneben noch Pneumokokken, Staphylokokken und Streptokokken enthielt. In neuerer Zeit empfahlen KRUEGER, NICHOLS und FRAWLEY ein Keuchhustenbacillenantigen, das von undenaturierten, mechanisch zertrümmerten Bakterien nach Ultrafiltration gewonnen wurde. In Deutschland wurde, soweit sich übersehen läßt, in letzter Zeit in der Hauptsache der Impfstoff der I. G. Farbenindustrie verwandt, außerdem wurde neuerdings auch von Schering-Kahlbaum eine Keuchhustenvaccine unter dem Namen „Petein“ herausgebracht. Zum Zwecke der besseren Verträglichkeit wurden im letzteren Impfstoff die Endotoxine entfernt, während umgekehrt die Keuchhustenvaccine der I. G. Farbenindustrie aus besonders toxischen und auch antigenwirksamen Stämmen, die im einzelnen vor Verwendung zur Vaccine auf diese Fähigkeit geprüft wurden, zusammengesetzt war. Vor kurzem berichtet W. KELLER über einen durch Formalin entgifteten Keuchhusten-Impfstoff, welcher bei vergleichender Prüfung von 12 Keuchhusten-Impfstoffen verschiedener Herstellungsart die besten Resultate ergab. Dieser Impfstoff wird nunmehr von den Behringwerken unter dem Namen „Phytossan“ in den Handel gebracht.

Andere Autoren wiederum gingen von gänzlich anderen Impfstoffen aus. So verwendete KRAUS Sputum von keuchhustenkranken Kindern, welches vorher auf Tuberkelbacillen untersucht und dann mit Äther 4 Tage ausgeschüttelt wurde. Nach Verdampfung des Äthers wurde das so erhaltene homogenisierte Sputum in Dosen von 1 cm subcutan gespritzt. v. BOCKAY gewann eine „Autogruppenvaccine“ durch Behusten von Kulturplatten durch Kranke der jeweiligen Epidemie und verwendete die Vaccine vor allem da, wo der BORDET-GENGOU-Bacillus nicht nachweisbar war. KYRIASIDES behandelte Kinder mit einer Autovaccine, welche aus den Bakterienkulturen des Sputums der Keuchhustenkranken hergestellt wurde.

So verschieden die angewandten Impfstoffe waren, so unterschiedlich war auch die Dosierung der Vaccine, die großen Schwankungen unterlag. Zu Beginn der Vaccine-, Prophylaxe- und Therapie wurde mit recht niederen Keimzahlen gearbeitet. So z. B. applizierte ZAHORSKY 1912 einen Impfstoff, der nur 30—50 Millionen Keime pro Kubikzentimeter enthielt. LUTTINGER verwendete 1915 schon eine Vaccine mit 250—2000 Millionen Keime, AURICCHIO empfahl 1921 2000—4000 Millionen Keime pro Dosis zu injizieren und schließlich spritzten MEYER, CHRISTENSEN und SÖRENSEN 1925 einen Impfstoff mit 5000—10000 Millionen Keime pro Kubikzentimeter, eine Dosierung, die auch heute ganz allgemein gebräuchlich ist. ALDERSHOFF empfahl sogar eine Dosierung von 20000 Millionen Keime pro Kubikzentimeter.

Es erscheint einleuchtend, daß bei einer derartig unterschiedlichen Methodik in der Herstellung der verwendeten Vaccine und bei der innerhalb weiter Grenzen schwankenden Dosierung keine einheitlichen Resultate bei der aktiven Immunisierung mit Keuchhustenimpfstoffen erzielt werden konnten. Zieht man fernerhin noch den Umstand in Betracht, daß wahllos in den verschiedensten Stadien der Erkrankung die Impfstoffbehandlung durchgeführt wurde, so ist klar, daß die Beurteilung des klinischen Wertes der spezifischen aktiven Immunisierung sehr sich widersprechende Meinungen ergab. Man versuchte daher auf der anderen Seite experimentell den Mechanismus der aktiven Immunisierung zu studieren und die Ursache der Diskrepanz der Meinungen der Kliniker zu ergründen.

Wie aus der Literatur der letzten Jahre hervorgeht, mehrten sich die Erfolge in Prophylaxe und Therapie des Keuchhustens, als allenthalben die spezifischen Impfstoffe höher dosiert und Keimzahlen verwendet wurden, die die der Vaccinen anderer Bakterienarten um ein Vielfaches übertrafen. So sind heute überall Impfstoffe gebräuchlich, die Keimzahlen bis zu 10 Milliarden Keime pro Kubikzentimeter und darüber enthalten und in mehrtätigen Intervallen mehrmals, meist steigend, parenteral gegeben werden.

Auch die Züchtungsmethoden der Keuchhustenbacillen scheinen für die Wirkung der Vaccine von Bedeutung zu sein. Wie gezeigt werden konnte, macht der Keuchhustenbacillus im Laufe seiner Fortzucht Umwandlungen in seiner antigenen Struktur durch (GARDNER und LESSLIE, SHIBLEY und HÖLSCHER u. a.) in dem Sinne, daß der Keuchhusten von seiner antigen wirksamen S-Form unter Umständen in seine antigen unwirksame R-Form übergehen kann. Es wurde daher neuerdings gefordert, daß alle Vaccine aus *frisch* gezüchteten Stämmen hergestellt werden sollen, die in ihren Kolonien die typische glatte S-Form zeigen. Die bessere klinische Wirkung mit solchen Vaccinen wurde neuerdings vielfach bestätigt (SAUER, MADSEN, FRAWLEY u. a.). Schon früher hat VALGIMIGLI an einem großen Material eindrucksvoll auf diese Tatsachen aufmerksam gemacht und auch den besseren Erfolg einer höheren Dosierung bewiesen, wie folgendes Beispiel demonstriert: eine Vaccine, hergestellt:

1. aus alten Stämmen mit kleinen Dosen hatte 48% Erfolg, aus alten Stämmen mit großen Dosen 55% Erfolg;
2. aus frischen Stämmen mit kleinen Dosen hatte 55,21%, aus frischen Stämmen mit großen Dosen 81,57% Erfolg.

Die bessere antigene Wirkung von aus frisch gezüchteten Stämmen hergestellten Vaccinen gegenüber solchen aus alten Stämmen konnte neuerdings von GUNDEL, KELLER und SCHLÜTER experimentell auf Grund von komplementbindenden Antikörpern bei Kindern, von MILLER bei Kaninchen bestätigt werden. Hinsichtlich der Schnelligkeit der Beantwortung des Organismus auf das ihm zugeführte Antigen stellte letzterer Autor in Paralleluntersuchungen fest, daß vor allem die Immunisierung mit Extrakten aus aufgeschlossenen Keuchhustenbacillen schon nach 2—4 Tagen zu nachweisbaren Antikörpern führte mit einem Maximaltiter am 6. Tage, wohingegen mit gewöhnlicher Pertussisvaccine erst nach 6—12 Tagen beim Kaninchen spezifisch komplementbindende Antikörper nach Vaccination nachweisbar waren mit einem Maximal-

titer nach 14—24 Tagen. Es konnte fernerhin der Nachweis erbracht werden, daß viele der im Handel befindlichen Impfstoffe nicht aus reinen Keuchhustenbacillen bestanden, sondern zu einem mehr oder weniger großen Teil aus Influenzabacillen (GUNDEL und SCHLÜTER). Es ist verständlich, daß man durch Immunisierung mit Influenzabacillen keine spezifische Reaktionsantwort gegenüber dem Keuchhustenerreger erwarten kann. Nachdem es aber nunmehr gelungen ist, die für die spezifischen Keuchhustenimpfstoffe brauchbaren Stämme auszulesen, bestand die Möglichkeit der Herstellung einer einwandfreien Handelsvaccine. Sehr wesentlich für die Bestimmung der Eignung von Keuchhustenbacillen für die Herstellung von Impfstoffen erwies sich die von GUNDEL und SCHLÜTER beschriebene biologische Prüfung an der Haut von Versuchstieren (RIETSCHEL und BIELING). Es ist klar, daß durch alle diese Faktoren ein Teil der bisher berichteten Mißerfolge ihre Aufklärung findet und die in den letzten Jahren vorliegenden Berichte über negative Ergebnisse heute zum größten Teil ihre Berechtigung verloren haben.

Ein weiterer Punkt, der einer kritischen Beurteilung der spezifischen Impfstoffbehandlung immer hindernd im Wege stand, ist die Beobachtung, daß die künstliche aktive Immunisierung, wie sie bei der spezifischen Keuchhustenvaccinetherapie betrieben wird, in der Regel erst gleichzeitig oder sogar noch später als die natürliche Auswirkung der Infektion beginnt. Entweder müßten dann die durch künstliche Immunisierung gebildeten Antikörper qualitative oder quantitative Unterschiede gegenüber den durch Überstehung der natürlichen Keuchhustenerkrankungen hervorgerufenen Antikörper haben, oder die künstliche Antikörperbildung müßte in der Zeitfolge eher einsetzen als die natürliche. Tatsächlich konnte, wenn man keuchhustenverdächtige Kinder vacciniert, mit der Komplementbindung gezeigt werden, daß die Antikörperbildung rasch in Gang kommt, so daß bereits nach 7—10 Tagen nach der Vaccineinjektion hohe Immunitätswerte erreicht wurden (KARRIES und GÖTZE, GUNDEL und SCHLÜTER, sowie letzthin auch BAYER) während bei unvorbehandelten Keuchhustenkranken Antikörper von gleich hohem Wert erst in der 3. und 4. Woche nachweisbar waren.

Die Möglichkeit einer aktiven Immunisierung ist also durchaus gegeben, andererseits zeigen aber diese Feststellungen die Bedeutung einer möglichst früh einsetzenden spezifischen Behandlung.

Wenn man durchschnittlich für das Auftreten von komplementbindenden Antikörpern — falls man diese als Maßstab einer Immunisierung ansprechen will, was in Wirklichkeit wahrscheinlich nur bis zu einem gewissen Grad der Fall ist — die 3. Woche vom Beginn des konvulsiven Stadiums an gerechnet annimmt, und wenn man weiterhin berücksichtigt, daß die Antikörperbildung mit einer geeigneten Vaccine etwa 1 Woche in Anspruch nimmt, so ergibt sich, daß die aktive Immunisierung möglichst frühzeitig erfolgen muß und bis zum Beginn des konvulsiven Stadiums noch Zweck hat. Das Idealste wäre, wie BAYER anführt, die Vaccination etwa 10 Tage vor dem Eintritt der Infektion anzuwenden. Dann wäre schon mit dem Eintritt der Infektion eine gesteigerte Immunität vorhanden.

Eine immunbiologische spezifische Behandlung des *konvulsiven* Stadiums des Keuchhustens kommt demnach *nicht* mehr in Frage, wenn die für die Krankheit typischen pathologisch-anatomischen Veränderungen im Organismus schon eingetreten sind. Für eine Prophylaxe im Inkubationsstadium hingegen sind die Voraussetzungen beim Keuchhusten günstiger infolge der wochenlangen Inkubation (DE RUDDER). Die Verhältnisse liegen hier ähnlich jenen bei der Tollwut, wo auch die lange Dauer der Inkubation eine Durchführung der PASTEURSchen Impfung erst gestattet. Die Hauptwirkung der spezifischen aktiven Immunisierung beim Keuchhusten müßte also nach diesen Feststellungen eine *prophylaktische* sein und vor allem auch eine *Schutzimpfung* ermöglichen.

Die größte Schwierigkeit in der Beweisführung der Wirksamkeit der prophylaktischen Keuchhustenvaccination liegt nun darin, daß kein einwandfreies Kontrollmaterial bisher an der Hand war.

Ein solches liegt jedoch von den Färöerinseln vor, wo 1923 und 1929 Keuchhustenepidemien zu verzeichnen waren. Die Summe der Resultate beider Epidemien ergab, daß von 3926 Vaccinierten 6 starben, gleich 0,15%, von 1073 Nichtvaccinierten aber 26, gleich 2,4%. Die Mortalität der vaccinierten Gruppe betrug demnach nur $\frac{1}{16}$ der nichtimmunen Gruppe. Außerdem nahm die Krankheit bei den Vaccinierten einen weitaus milderen Verlauf als bei den Nichtgeimpften und war auch von kürzerer Dauer, wie aus dem Beispiel der 2. Epidemie von 1929 hervorgeht.

Ergebnisse der Vaccination auf den Färöerinseln 1929. (MADSEN.)

	1832 Vaccinierte	446 Nicht- vaccinierte
Nichterkrankt	458	8
Milder Verlauf	1336	225
Mittlerer Verlauf	29	170
Schwerer Verlauf	8	35
Letaler Verlauf	1	8

Es ist erwähnenswert, daß keine willkürliche Auswahl stattfand, so daß zwischen der geimpften und nichtgeimpften Gruppe beider Epidemien völlige Übereinstimmung war in bezug auf Alter, Zeit der Epidemien und den umgebenden Bedingungen. Die weitaus besseren Resultate der 2. Epidemie wurden auf die frühzeitige Anwendung einer aus frisch gezüchteten Stämmen hergestellten Vaccine zurückgeführt.

FRAWLEY immunisierte mit einem Keuchhustenbacillenextrakt 505 Schulkinder 4 Wochen lang im ganzen mit 8 ccm Vaccine. Davon waren inzwischen 80 Kinder einer Infektion zu Hause und in der Schule ausgesetzt. 49 davon blieben verschont, während 31 Kinder erkrankten. Von diesen letzteren dauerte jedoch das paroxysmale Stadium bei 25 Kindern weniger als eine Woche, bei 5 Kindern 1—2 Wochen, und nur bei einem Falle mehr als 2 Wochen. Als Kontrolle dienten 174 nichtvaccinierte Kinder aus derselben Heimat und denselben Schulklassen, welche während dieser Zeit alle Keuchhusten bekamen. Die Dauer des paroxysmalen Stadiums bei diesen Fällen betrug hingegen bei 9 Kindern weniger als 1 Woche, bei 49 1—2 Wochen, während bei 116 Fällen die Hustenparoxysmen über 2 Wochen anhielten.

Ähnliche Ergebnisse mit der Schutzimpfung konnte SAUER verzeichnen. Er immunisierte 8 Kinder ohne Keuchhustensymptome in Abständen von einer Woche mit 7—8 ccm einer relativ frischen Keuchhustenvaccine, welche 10 Milliarden Keime pro Kubikzentimeter enthielt und ließ diese mit 6 Kontrollkindern, Brüdern und Schwestern, die unfraglich einen Keuchhusten hatten, während des Stadiums catarrhale, der Zeit der größten Contagiosität zusammen. Sie durften z. B. zusammen spielen, essen und schlafen. Keines dieser Kinder erkrankte mit Ausnahme des 2 Monate alten Säuglings, welches während der Inkubation und des catarrhalischen und paroxysmalen Stadiums dem Keuchhusten ausgesetzt war. Diese 8 Fälle lassen unzweifelhaft den Schluß zu, daß hier ein Schutz vor der Keuchhustenerkrankung stattgefunden hat. Weiterhin wurden 127 künstlich immunisierte Kinder einer wahrscheinlichen Infektion ausgesetzt, ohne daß ein einziges Kind sich einen Keuchhusten zuzog. Auch schien die Vaccination bei gesunden Kindern das Blutbild im Sinne einer natürlichen Keuchhustenerkrankung zu beeinflussen. Die Leukocytenzahl stieg in 60% von 300 Fällen von 12000 auf 15000 an bei relativer Vermehrung der kleinen Lymphocyten.

LOCHOW und TROFIMOVA hatten Gelegenheit, anlässlich einer Keuchhustenepidemie in einem Dorf 125 Kinder prophylaktisch zu vaccinieren. Die Impfung wurde dreimal vorgenommen und jedem Patient 5—7 Milliarden Keime zugeführt. 92 Kinder blieben ungeimpft. 2 Monate nach der Vaccination waren von den Nichtgeimpften 14,2% erkrankt, von den Geimpften hingegen nur 1,6%. In diesem Zusammenhang sind auch die prophylaktischen Impfversuche von H. und E. MACDONALD zu erwähnen (wovüber an anderer Stelle [S. 23] berichtet wurde), wodurch recht instruktiv der Beweis der Schutzwirkung einer aktiven Immunisierung beim Keuchhusten erbracht wurde. BORDET selbst wies

jüngst wieder auf die ausgezeichnete prophylaktische Wirkung der Keuchhustenvaccine hin, und auch GARDNER berichtet neuerdings von ihr Günstiges.

Die aus Deutschland in letzter Zeit vorliegenden Ergebnisse von prophylaktischen Schutzimpfungen entbehrten leider alle der beweisenden Kontrollen, beschränkten sich andererseits nur auf wenige Fälle und sind nur im Zusammenhang mit oben angeführten zu verwerfen. Viele der Geimpften standen wahrscheinlich zum Teil schon im Inkubations- oder katarrhalischen Stadium der Erkrankung (RIETSCHEL, KAUPE, UNGAR, KRUEGER, BÄUMLER, BAYER, BISCHOFF u. a.).

Auf Grund der bisher gesammelten Erfahrungen *ist ein Schutz vor der Keuchhustenerkrankung durch prophylaktische Impfung bei geeigneter Vaccine und Dosierung durchaus möglich*. Der Ausbruch der Erkrankung scheint aber nicht immer mit Sicherheit verhindert werden zu können; der Verlauf der Keuchhustenerkrankung ist bei den geimpften Kindern dann aber weitaus milder und kürzer als bei unbehandelten.

Was die Nutzenanwendung der spezifischen aktiven Immunisierung gegen Keuchhusten für die Praxis anbelangt, so kann im Hinblick auf die hohe Sterblichkeit der Erkrankung die prophylaktische Anwendung der Keuchhustenvaccine nur empfohlen werden. Vor allem, wenn es gilt, in einem größeren Stadtbezirk oder Krankenhaus eine ausgebrochene Keuchhustenedemie zu bekämpfen. Auch innerhalb einer Familie, in der Keuchhusten ausgebrochen ist, ist die aktive Schutzimpfung eine wertvolle Waffe, die noch nicht erkrankten Kinder vor Keuchhusten zu schützen (DE RUDDER).

Außer zur Prophylaxe wurde die Keuchhustenvaccine bei dem Mangel sonstiger wirksamer Mittel überwiegend auch *zu therapeutischen Zwecken* verwendet. Aus Deutschland und aus deutschsprachigen Ländern berichten in letzter Zeit wieder SAUER, KRUEGER, HÜNERMANN, RICHTER, ROSENBUSCH, und KUNDRATITZ übereinstimmend günstig darüber. Von einer ausführlichen Darstellung der Ergebnisse muß jedoch im Rahmen dieser Arbeit abgesehen werden. Es sei nur betont, daß ein Erfolg der Vaccination ausschließlich bei der Frühbehandlung des Keuchhustens gesehen wurde. Der Ansicht BAYERS, daß die Vaccinebehandlung der Pertussis nur eine Suggestivtherapie sei, wie er durch die suggestiven Erfolge durch H₂O-Injektionen bei pertussiskranken Kindern zu beweisen suchte, wurde von den verschiedensten Seiten entschieden widersprochen (RIETSCHEL, KAUPE, BÄUMLER, ROSENBUSCH u. a.). Die erzielten prophylaktischen Ergebnisse beweisen zur Genüge die Spezifität der Keuchhustenvaccine, und die experimentellen Resultate in der Antikörperbildung nach Vaccination unterstreichen die spezifische antigene Wirkung der Vaccine.

Die aktive Immunisierung mittels Vaccine wird ganz allgemein ausschließlich zu prophylaktischen Schutzzwecken angewendet, z. B. gegen Typhus, Ruhr usw. Wenn darüber hinaus die Keuchhustenvaccine zur Behandlung erkrankter oder sogar fortgeschrittener Fälle herangezogen wird, so ist es nicht verwunderlich, daß sie hierbei in vielen Fällen „versagt“.

Um den Wert der Keuchhustenvaccine in Zukunft richtig zu beurteilen, dürfte es sich daher empfehlen, die Ergebnisse bei rein prophylaktischer Anwendung des Impfstoffes, also bei der Schutzimpfung Gesunder, zur Zeit nicht Bedrohter, gesondert zu sammeln und zu beurteilen. Zu bestimmen wäre weiter die prophylaktische Wirkung des Impfstoffes bei der Behandlung von solchen Ansteckungsverdächtigen, die bereits mit Kranken in Verbindung waren oder

im Inkubationsstadium stehen und endlich die therapeutische Wirkung des Impfstoffes sowohl im katarrhalischen Frühstadium der Erkrankung als auch im konvulsiven späteren Stadium (RIETSCHEL und BIELING). Nur bei diesem Vorgehen kann über den Wert einer Keuchhustenvaccination ein Urteil gefällt werden.

2. Die passive Immunisierung.

Die nach der Entdeckung des Keuchhustenbacillus sich immer mehr anhäufenden Argumente für seine spezifische Erregernatur ließen daran denken, daß, in Analogie zu anderen Infektionskrankheiten, auch beim Keuchhusten eine spezifische Serumtherapie möglich sei.

BORDET und GENGOU stellten zu diesem Zwecke ein therapeutisches Serum her durch Immunisierung von Pferden mit Hilfe lebender Kulturen. KLIMENKO wählte zu diesem Zweck Ziegen bzw. Hammel. Trotz der, wie es zunächst schien, günstigen Resultate (DUTHOIT) waren die späteren Erfolge nicht beweiskräftig genug, um die Serumtherapie systematisch durchzuführen. In jüngster Zeit fand BAILEY, daß insbesondere Vögel sehr resistent sind gegen den Keuchhustenbacillus und dessen Toxin. Durch intraperitoneale Vorbehandlung von Hähnen mit massiven Dosen einer Suspension von lebenden virulenten Kulturen BORDET-GENGOUSCHER Keuchhustenbacillen konnte eine Antipertussisserum von hohem Titer erhalten werden, welches selbst in hohen Dosen keine Serumkrankheit hervorrief. Die an wenigen Fällen vorgenommene klinische Nachprüfung soll nicht unbefriedigend gewesen sein. Eine solche Serumtherapie ist aber im Hinblick auf die kleinen Spender nicht durchführbar. Immerhin lassen die Versuche BAILEYS einen Ausblick offen, die zu weiteren Versuchen anregen.

Da die Serumtherapie zunächst nicht zu den erwarteten Ergebnissen führte, wurde sie in Frankreich bald wieder aufgegeben, und, dem Beispiel MERYs und GERARDs folgend, haben LESSNÉ, PETOT und DEBRÉ vorgeschlagen, wieder *Rekonvaleszentenserum* anzuwenden sowohl zur Prophylaxe als auch zur Behandlung schwerer Keuchhustenfälle. Aber auch hier sah man nichts Günstiges, vor allem nicht im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung (PERITZ, SIERRA, STROE und ANGELESCU, STERS, RITTER), weswegen DEGWITZ sich für eine frühzeitige Behandlung einsetzte und die Anwendung möglichst schon im Inkubationsstadium oder spätestens im katarrhalischen Stadium des Keuchhustens empfiehlt, um noch eine gute Wirkung zu erzielen. BESSAU hingegen berichtet nur über Mißerfolge und kann sich dementsprechend nicht für die Anwendung des Rekonvaleszentenserums einsetzen. Beachtenswert sind in neuerer Zeit aber die Ergebnisse JUNDELLs, der Rekonvaleszentenserum in folgender Form verwandte. Er vaccinierte die Eltern keuchhustenkranker Kinder, und zwar möglichst solche, die in ihrer Kindheit einen Keuchhusten überstanden hatten, mit einem BORDET-GENGOU-Impfstoff dreimal in mehr-tägigen Intervallen und spritzte das von diesen gewonnene „Immunrekonvaleszentenserum“ den keuchhustenkranken Kindern mit ausgezeichnetem Erfolg ein. Wenn JUNDELL jedoch die frühzeitige Anwendung hervorhebt, und zwar möglichst noch im Inkubations- oder katarrhalischen Stadium, so ist ein Punkt dabei nicht berücksichtigt: Durch die Vaccination der Eltern geht kostbare Zeit verloren, zumindest 10—14 Tage, während welcher der beginnende Keuchhusten sich zu seiner vollen Höhe entwickelt. Die nunmehr einsetzende Serum-

therapie wird also zu spät kommen und nicht mehr zu den Erfolgen führen, wie im Beginne der Erkrankung, ganz abgesehen davon, daß eine solche Methodik der Behandlung in der Praxis auf Schwierigkeiten stoßen wird.

Die Fehlschläge, schützende Immunsera herzustellen oder durch Rekonvaleszenten-serum zu einer erfolgreichen Therapie zu gelangen, sind um so erstaunlicher, als der Keuchhusten erfahrungsgemäß eine hochgradige langdauernde bzw. dauernde Immunität hinterläßt. Die Zweifel an der ätiologischen Bedeutung des BORDET-GENGOU-Bacillus sind daher zu verstehen. Wie im vorhergehenden Kapitel geschildert wurde, ist die Erregernatur des BORDET-GENGOU-Bacillus für den Keuchhusten mehr denn je zuvor befestigt. Es muß also nach anderen Gründen gesucht werden, die die Fehlschläge einer spezifischen Therapie erklären können. Man hat deshalb daran gedacht, daß vielleicht mehrere Typen des BORDET-GENGOU-Bacillus, wie in Analogie zu den Pneumokokken, als Ursache der Mißerfolge anzuschuldigen sind. Die dementsprechend auf diese Richtung hin konzentrierte Aufmerksamkeit scheint jedoch für eine Homogenität des Bacillus zu sprechen (vgl. S. 12), so daß auch eine Annahme der Vielheit der Typen des Keuchhustenbacillus vorläufig als Grund des Versagens der Serumtherapie zurückgestellt werden muß.

Die neueren experimentellen Untersuchungen über die Pathogenese des Keuchhustens schreiben dem Keuchhustenendotoxin eine große Bedeutung zu (vgl. S. 14). Danach scheinen die beim Zerfall der auf der Schleimhaut der oberen Luftwege angesiedelten Keuchhustenbacillen freiwerdenden Endotoxine die klinischen Symptome des Krampfstadiums der reinen Keuchhusten-bronchopneumonie und anderer Komplikationen, wie Keuchhusteneklampsie usw. hervorzurufen. Folgerichtig glaubt man daher durch die Herstellung reiner gegen die Endotoxine gerichteter *antitoxischer* Sera zum Ziel zu kommen. Bisher war aber als allgemein gültige Anschauung bekannt, daß im Gegensatz zu den echten Toxinen die Endotoxine unfähig zu sein scheinen, Antikörper im Serum zu bilden, bis es BESREDTKA gelang, durch intravenöse Behandlung mit Typhuskulturen ein antiendotoxisches Serum zu erzeugen. Diese Tatsache ließ hoffen, auch beim Keuchhusten gegen die pathogenetisch wirkenden Endotoxine ein Antiserum zu gewinnen. Aber BORDET und GENGOU mußten resigniert bekennen, daß es ihnen nicht gelungen war, Antikörper zu bekommen, die das von ihnen eliminierte Keuchhustenendotoxin neutralisieren können, selbst wenn die primär schädigende Giftigkeit durch Hitze oder chemische Einflüsse zerstört wurde. Diese, in neuerer Zeit von THEISSIER, KELLY, RIVALIER und CHAMBESSÉDÈS wieder aufgenommenen Versuche bestätigten die Angaben der belgischen Autoren, dagegen kamen sie zum Ziel, wenn sie das Keuchhustenendotoxin im Sinne der RAMONschen Angaben mit Formol entgifteten. Mit einem solchen Anatoxin wurde vom Hammel ein antitoxisches Serum gewonnen, welches reich an Agglutininen war und beim Tier eine Schutzwirkung entfaltete. Weniger gut war die Heilwirkung des Serums, da auf bereits durch Endotoxin bedingte Läsionen kein Einfluß zu verzeichnen war.

Von der Erfahrung ausgehend, daß ein gutes Antigen ein reines möglichst hochwertiges Toxin ist, konnten DEMNITZ, SCHLÜTER und SCHMIDT durch Immunisierung mit einem Keuchhustenendotoxin, das Mäuse bei intravenöser Injektion noch in Dosen von 0,0025 ccm tötete, vom Pferd ein Immunsrum gewinnen, welches spezifische antitoxische Eigenschaften hatte und imstande war, die für Mäuse doppelt tödlichen Dosen des Giftes selbst in mehr als 2000facher Verdünnung zu neutralisieren als auch die nekrotisierenden Eigenschaften des Endotoxins in der Haut von Kaninchen in höherer Verdünnung aufzuheben. In ähnlicher Weise wurde auch die Schutzwirkung des Serums

festgestellt. Spritzt man z. B. mehrere Kubikzentimeter des Serums einem Kaninchen subcutan ein, und setzt nach 24 Stunden dem Versuchstier eine oder mehrere intracutane Quaddel mit dem Keuchhustenendotoxin, so konnte durch die prophylaktische Injektion des Serums die sonst auftretende Nekrosebildung verhindert werden. Ebenso konnte nach intracutaner Injektion von lebenden virulenten Keuchhustenbacillen, die dasselbe Phänomen der Nekrose hervorrufen, nach Vorbehandlung von Kaninchen mit Keuchhustenserum die Nekrosebildung vermieden werden. In analoger Weise wurden durch prophylaktische Vorbehandlung von Mäusen mit diesem Keuchhustenserum die Tiere gegen eine nachträgliche tödliche Toxindosis geschützt. Allerdings mußten die Serumdosens erheblich höher sein als sie bei der Neutralisation in vitro erforderlich sind. Klinische Erfahrungen mit diesem Serum liegen bisher noch nicht vor.

Wenn die passive Immunisierung, insbesondere die Behandlung mit tierischen Immuseren bisher beim Keuchhusten noch nicht zu eindeutigen Ergebnissen geführt hat, so besteht doch immerhin die Hoffnung, durch Herstellung noch besserer, hochwertigerer Gifte oder durch Erzeugung noch höherer Wertigkeit der Seren die Keuchhustenerkrankung auf diesem Wege bekämpfen zu können. Weitere Versuche in dieser Hinsicht wären jedenfalls anzulegen.

IX. Die Methoden der Keuchhustendiagnose.

Keine ernsthaftere infektiöse Erkrankung des Kindesalters wird im Beginn mit größerer Unsicherheit und Zurückhaltung diagnostiziert oder bleibt häufiger auch ungeklärt als der Keuchhusten. In der Regel ist die Diagnose erst gesichert, wenn der Husten voll ausgebildet ist. Erst dann werden die Kranken isoliert, zu einer Zeit also, wo die größte Kontagiosität vorüber ist. Da aber gerade im Anfangsstadium die Infektiosität am größten ist, sollte eine Isolierung so früh wie möglich stattfinden. Aber auch bei spastischer Bronchitis, Grippe mit Drüsenschwellung und bei Spasmophilie kommen Hustenanfälle vor, die von der echten Pertussis oft nicht zu unterscheiden sind. Es ist daher von allen möglichen Seiten versucht worden, die klinische Untersuchung durch spezielle diagnostische Methoden zu ergänzen.

1. Die bakteriologische Diagnose.

Das Vorkommen des Keuchhustenbacillus im Bereiche der oberen Luftwege führt zu der Möglichkeit des direkten Bakteriennachweises im Auswurf und Exkreten Keuchhustenkranker. Da, wie wir gesehen haben, der BORDET-GENGOU-Bacillus ausschließlich im Beginn der Erkrankung zu finden ist, im katarrhalischen Stadium und erst im weiteren Verlauf des Krampfstadiums allmählich verschwindet, so ist gleichzeitig durch die Züchtung des Mikroorganismus ein Verfahren zur *Frühdiagnose* gegeben. Nun ist aber die Schwierigkeit, zur Züchtung geeignetes Sputum zu gewinnen, beim Kinde, noch mehr beim Säugling, weitaus schwieriger als beim Erwachsenen. Zur Gewinnung geeigneten Materials empfiehlt sich deshalb, das Expektorat eines spontanen Hustenanfalles durch einen mit Watte umwickelten Glasstab oder Impfnadel aufzufangen, wobei man die Zunge mit einem Spatel niederdrückt, um so zu vermeiden, daß das Sputum mit möglichst wenig Rachen- und Mundschleimhaut

in Berührung kommt (CHIEWITZ und MEYER, KRISTENSEN). Eine nachträgliche Waschung des so erhaltenen Sputums, wie von anderer Seite empfohlen wird, ist dann nicht nötig. Das Sputum wird dann auf BORDET-Nährboden ausgestrichen und in der üblichen Weise verarbeitet. Bei dieser Methodik bedarf es jedoch oftmals größerer Geduld, ehe man sich geeignetes Material verschaffen kann. Dann stört auch das häufige Erbrechen mancher Patienten und häufig überwuchert auch eine zu große Begleitflora die oft spärlich vorhandenen Keuchhustenbacillen, so daß negative Resultate sehr häufig sind.

Ein Fortschritt ist deshalb die Einführung der „*Keuchhustenaussaatmethodik*“, wie sie erstmalig von CHIEWITZ und MEYER 1916 angewandt wurde, wie auch jüngst wieder von deutscher Seite betont wurde (MANTEUFEL und DRESSLER, SCHMIDT u. a.).

Die Methodik besteht darin, daß man PETRI-Schalen mit BORDET-Agar (über die Herstellung siehe S. 3) etwa 10 cm senkrecht vor den geöffneten Mund eines Keuchhustenverdächtigen oder Kranken hält und tüchtig an Husten läßt. Zweckmäßig wartet man spontane Hustenstöße ab, die aus den tieferen Bronchien kommen, da erfahrungsgemäß Keuchhustenbacillen sich häufig auf der Schleimhaut dieser Abschnitte ansiedeln. In Ermangelung spontaner Hustenstöße kann man den Husten auch künstlich erzeugen dadurch, daß man den Patienten mit einem Spatel im Rachen kitzelt oder den Rücken mit der flachen Hand beklopft. Zur Vermeidung unerwünschter Verunreinigungen durch Speisereste oder Beimengung von Saprophyten läßt man den Patienten vor dem Anhusten einige Schluck Wasser trinken. Die so mehrmals angehusteten Platten werden im Brutschrank bei 37° gehalten und dann alle 24 Stunden 4—5 Tage hindurch unter Zuhilfenahme einer Lupe auf verdächtige Kolonien untersucht, die gewöhnlich nach 3—4 Tagen makroskopisch sichtbar erscheinen.

Zweckmäßigerweise wird, wie z. B. in Dänemark, so vorgegangen, daß der Nährboden statt in PETRI-Schalen in Aluminiumschalen ausgegossen wird und auf Anfordern den Ärzten bzw. den Krankenhäusern von den Instituten zur Verfügung gestellt wird. Da die Platte sich zwar auf Eis immerhin 10—14 Tage hält, bei Zimmertemperatur jedoch nur einige Tage, so wird sie vom Arzt erst im Bedarfsfalle auf dem schnellsten Wege angefordert.

Die Keuchhustenkolonien können bei dieser Methodik in großer Zahl auftreten, so daß der Nährboden beinahe mit einer Reinkultur übersät ist. Dies kann namentlich der Fall sein in den ersten Tagen der Krankheit, im katarrhalischen Stadium. *Dadurch gerade ist die Hustenaussaatmethodik wie keine andere zur Frühdiagnose geeignet.* Gewöhnlich sind die Kulturen bedeutend größer als die, die man durch Auswurfuntersuchungen findet, was nach Ansicht von CHIEWITZ und MEYER von der Aussaat durch Hustentröpfchen abhängt. Sind noch andere Begleitbakterien vorhanden (Saprophyten, Strepto- und Staphylokokken und andere), dann fischt man sich eine verdächtige Kolonie (vgl. S. 5) mit der Platinnadel heraus und fertigt ein Grampräparat an. Zur weiteren Untersuchung kann man sich dann der im Abschnitt über die Differenzierung gegenüber Influenzabacillen beschriebenen Verfahren bedienen.

Der Nachteil des bakteriologischen Nachweises ist der, daß leider 3—4 Tage nach dem Anhusten verstreichen, ehe der Arzt den Befund erhält. Wenn man aber bedenkt, daß es vor Auftreten der paroxysmalen Hustenanfälle kaum möglich ist, klinisch die Diagnose Keuchhusten zu stellen, andererseits aber die bakteriologische Diagnose schon im katarrhalischen Stadium, der Zeit der größten Infektiosität erbracht werden kann, so ist der Vorteil dieser Methode nicht zu verkennen.

Die Hustenaussaatmethodik führt, wie an anderer Stelle schon erwähnt (vgl. S. 20), nicht in jedem Fall zu einem positiven Resultat, selbst nicht

zuzeiten des reichlichsten Vorkommens der Bacillen im katarrhalischen Stadium. Es ist deshalb unumgänglich notwendig, mindestens an drei aufeinanderfolgenden Tagen je eine Hustenplatte anzulegen. Das erfordert ein sehr verständnisvolles Zusammenarbeiten der Untersuchungsstellen mit der Klinik und für den Untersucher selbst oft auch große Geduld und Technik. Immerhin führt sie zu der Zeit zum Ziel, wo alle anderen Methoden versagen, wie der hohe Prozentsatz der positiven Ergebnisse (75—100%) der einzelnen Autoren im katarrhalischen Stadium beweist. *Ein positives Ergebnis führt stets zur Diagnose Keuchhusten, während ein negatives Ergebnis nicht gegen eine bestehende Keuchhustenerkrankung spricht.* Die Hustenplattenmethodik gewinnt insbesondere noch dadurch an Bedeutung, daß völlig *atypisch* und *abortiv verlaufende* Keuchhustenfälle erfaßt werden können, die ohne den positiven Bakteriennachweis wohl niemals als Keuchhusten differenziert worden wären, worauf vor kurzem KRISTENSEN und HÜNERMANN hingewiesen haben. Damit würde auch manche Ansteckungsquelle herausgefunden werden und die Umgebung durch frühzeitige Isolierung des Kranken vor Ansteckung bewahrt werden. Es wäre daher anzustreben, daß die bakteriologische Frühdiagnose vermittels der Hustenaussaatmethodik, wie sie in Dänemark schon seit 20 Jahren gehandhabt wird und wohlorganisiert ist und ebenso auch in Amerika seit Jahren angewandt wird, in Deutschland Eingang fände, wie das leider bis heute noch nicht der Fall ist. Voraussetzung dafür ist natürlich eine gute Zusammenarbeit der Ärzte und Kliniker mit einem hygienischen oder bakteriologischen Institut.

2. Das Blutbild.

Bei der Diagnose des Keuchhustens ist in der letzten Zeit ein größeres Interesse den Veränderungen im weißen Blutbild entgegengebracht worden. Seit den Untersuchungen von FRÖHLICH wissen wir, daß der Keuchhusten eine Krankheit mit lymphatischer Reaktion ist. Es besteht in 70—90% der Fälle eine Hyperleukocytose und eine Lymphocytose, wobei die weißen Blutkörperchen Zahlen von 15—40 000 und mehr pro Kubikzentimeter erreichen. Während diese Beobachtungen von verschiedenen Seiten bestätigt wurden (SEERUP, SCHNEIDER, HESS, HILLENBERG) gingen die Ansichten über das zeitliche Auftreten der charakteristischen Veränderungen, wie auch über die Verwertung für die Keuchhustenfrühdiagnose auseinander. Während FRÖHLICH erst in der dritten bis vierten Woche Leukocytose und Lymphocytose fand, konnten SCHNEIDER und HILLENBERG die Erscheinung in vielen Fällen, ZIEGLER in 80% der Fälle bereits im Stadium catarrhale nachweisen, wobei letzterer jedoch betonte, daß der Gipfels des Leukocytenanstieges im Beginn des Stadium convulsivum liegt, um in der 5. bis 6. Woche zu normalen Werten abzusinken. SAUER und HAMBRECHT fanden die größte Variation im katarrhalischen und abklingenden Stadium der Erkrankung. Die Zählung war für Keuchhusten solange nicht typisch, bis das paroxysmale Stadium erreicht war. Dann wurde immer eine Leukocytose und Lymphocytose festgestellt, die bis zu den ersten Wochen des Stadiums decrementi bestehen blieb, bis das Blutbild dann allmählich wieder die Norm erreichte. Nach den in letzter Zeit vorliegenden Untersuchungen (INABA, DENÉS und LACKNER, v. HAAFTEN, BISCHOFF) wird wiederum betont, daß die Blutveränderungen schon im katarrhalischen Stadium einsetzen und außerdem auch in atypischen Fällen zu finden sind. Es besteht eine Hyperlymphocytose als Zeichen einer

biologischen Reaktion auf die Infektion mit dem BORDET-GENGOU-Bacillus, und zwar können absolute Lymphocytenzahlen über 10000 mit größter Wahrscheinlichkeit für die Diagnose verwertet werden, da die absolute Lymphocytenzahl der gesunden Kinder einschließlich des Säuglingsalters unter 10000 liegt. Nach Angaben von INABA ergibt sich auch häufig, daß erneute Hustenanfälle während oder nach dem Abklingen der Krankheit als anderweitige unspezifische Schleimhautprozesse aufzufassen sind, die wohl zu pertussiformen Husten, zu Leukocytose, aber nie zu einer Lymphocytose führen. Die Keuchhustenbacillen lassen sich dann gewöhnlich nicht mehr auffinden, wenn die Lymphocytenzahl sinkt. Bei Keuchhusten auftretende Komplikationen, z. B. Bronchopneumonien, steigt die Leukocytose bis zu 60000 an (v. HAAFTEN) und verursachen außerdem eine Linksverschiebung im weißen Blutbild (INABA). Aber auch bei an Bronchopneumonien oder Grippe erkrankten Säuglingen kann die Leukocytose auch ohne Keuchhusten auf 15—20000 ansteigen, so daß ein solches Bild nicht allein für Keuchhusten spezifisch zu sein braucht.

Das weiße Blutbild läßt also oftmals im Frühstadium der Erkrankung hinsichtlich seiner Verwertung zur Diagnose im Stich. *Zu verwerten ist nur der positive Blutbefund, während ein normaler Blutstatus nicht gegen Keuchhusten spricht.* Überschreitet jedoch bei einem verdächtig hustenden Kind die absolute Leukocytosenzahl 12000, die der Lymphocyten 10000, dann ist die Diagnose Keuchhusten sehr wahrscheinlich (FASSBENDER).

Von verschiedenen Seiten ist auch versucht worden, die *Blutsenkungsreaktion* zur Diagnose des Keuchhustens heranzuziehen, die bei komplikationslosen Fällen verlangsamt oder normal, bei Keuchhusten auftretenden Komplikationen jedoch beschleunigt sein soll (ROHR und KRIEGER, FASSBENDER, HELMCHEN, INABA u. a.). Da die Blutsenkung allein für die Stellung der Keuchhustendiagnose zu unsicher und unspezifisch ist, so kann sie daher nur im Zusammenhang mit dem weißen Blutbild verwertet werden. *Liegt ein auf Pertussis verdächtiger Husten vor, so spricht eine Lymphocytenzahl über 10000 mit verzögerter oder normaler Blutkörperchensenkung für Keuchhusten, das Fehlen dieser Symptome schließt jedoch das Vorhandensein der Erkrankung nicht mit voller Sicherheit aus.*

3. Allergische Hautreaktionen.

Durch die Annahme einer Spezifität des BORDET-GENGOUSCHEN Bacillus lag auch der Gedanke nahe, mit lebenden oder abgetöteten Bacillen oder deren Substraten allergische Reaktionen beim Keuchhustenkranken zu versuchen, um durch eine intracutane Hautreaktion zu einer Keuchhustendiagnostik zu gelangen.

NEURATH, MIDIGLIANI und DE VILLA stellten fest, daß intracutane Injektionen eines Autolysates von BORDET-Bacillen beim Keuchhustenkranken eine leichte Hautreaktion in Form einer Rötung hervorrufen als Ausdruck einer Allergie im Verlaufe der Infektion. Zwar konnten RIESENFELD, HULL und NAUSS ähnliche Reaktionen erzeugen, sprechen dieser Methode aber jeglichen diagnostischen Wert ab. Unterschiedliche Ergebnisse hatten ebenso GARZIA, ORGELL und LUBRANO. Auch KRARUP verneint neuerdings wiederum, daß man mit Hilfe von Emulsionen und Autolysaten des BORDET-GENGOU-Bacillus zu einem diagnostischen Hilfsmittel gelangen kann und auch die von GUNDEL, KELLER und SCHLÜTER erst kürzlich wiederholten Versuche mit hochwertigen Keuchhustenendotoxinen eine spezifische Hautreaktion auszulösen, führten ebenfalls nicht zum Ziele. Unspezifische Beimengungen schienen die spezifische Wirkung der Keuchhustengifte zu überlagern.

Die von TOOMY, JORMA und McCLELLAND neuerdings durch intracutane Einverleibung von Filtraten besonderer Keuchhustenkulturen hervorgerufenen Hautreaktionen sind in ihrem Wesen noch ungeklärt.

TRUSCHINA und Mitarbeiter erzielten mit einem nach HUNTOON gereinigten Kulturfiltrat Intracutanreaktionen, die in ihrem Aussehen dem der Dickreaktion mit eiweißfrei gemachtem Scharlachstreptokokkentoxin glichen. Über die Verwertung dieser Reaktionen wurde jedoch in Ermangelung einer Standardeinheit von irgendwelchen Behauptungen Abstand genommen. SIEBLER und OKRENT prüften die Empfänglichkeit mit in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmten BORDET-GENGOU-Bacillen. Positive Reaktionen sollen Empfänglichkeit anzeigen, negative Immunität. Nach ihren Angaben sollen bei Keuchhustenkindern die Hautreaktion in der 5. Woche negativ, bei mit Keuchhustenvaccinen geschützten Kindern 4 Monate nach erfolgter Schutzimpfung negativ werden. GIRTHMÜHLEN benutzte sowohl abgetötete Keuchhustenbacillen als auch Kulturfiltrate, spricht aber den erzielten Ergebnissen jeglichen spezifischen Wert ab.

Alle in dieser Richtung hin durchgeführten Versuche haben fast ausschließlich zu Mißerfolgen geführt. Von den vereinzelt positiven Ergebnissen muß immerhin gesagt werden, daß *von einer praktischen Verwertung solcher Hautreaktionen zu diagnostischen Zwecken bei allem Optimismus bisher nicht die Rede sein kann*. Die Ursache für das Mißlingen sind wahrscheinlich in der Eigenart der verwendeten Substrate bzw. Giftstoffe des Keuchhustenbacillus zu suchen. Vielleicht verspräche die Zerlegung der Endotoxine in bestimmte Fraktionen oder die Gewinnung eines die spezifische Substanz repräsentierenden Bestandteiles eines gereinigten Toxins möglicherweise zu wertbareren Resultaten zu gelangen. Vielleicht ist auch die Eigenart der Kinder und Säuglinge, gegenüber der Einverleibung von artfremden Substanzen und Stoffen in die Haut sehr leicht unspezifisch zu reagieren, als Ursache für die bisherigen negativen Resultate in Betracht zu ziehen.

4. Serologische Reaktionen.

Es ist auch versucht worden, auf serologischem Wege zu einer Keuchhustendiagnose oder Frühdiagnose zu gelangen. Die *Agglutinations-* (GRUBER-WIDAL-) *Reaktion* ist für den diagnostischen Nachweis der Keuchhustenerkrankung jedoch völlig ungeeignet. Maßgebend hierfür soll der allzu geringe Agglutinationsgehalt des Serums Keuchhustenkranker oder Rekonvaleszenten sein. Weiterhin beeinträchtigt die Inkonstanz und die häufige Neigung zur Spontanagglutination die praktische Brauchbarkeit dieser Reaktion.

Größere Beachtung ist der *Komplementbindungsreaktion* zuzuwenden.

Zwar hat sich diese Reaktion in der Praxis bisher nicht einbürgern können, trotzdem manche Autoren verwertbare Ergebnisse erzielt haben (vgl. S. 24). Nach den literarischen Zusammenstellungen erscheint die Bedeutung der Komplementbindungsreaktion in diagnostischer Hinsicht vor allem deshalb gering, weil sie durchweg erst vom Ende des ersten bis zum Anfang des 4. Monats der Erkrankung positiv auszufallen scheint (BORDET-GENGOU). Neben zahlreichen Autoren (FRAENKEL, WOLLSTEIN, POLEFF, BÄCHER, MENSCHIKOFF, BACHMANN und BURGHARD), die über fast nur negative Resultate berichten, bemerkt auffälligerweise DÉLCOURT, daß spezifische Komplementbindungen selbst bei Schülern mit leichtem Husten und anscheinend gesunden Personen festzustellen sind. Er betont, wie bedeutungsvoll darum die Komplementbindungsmethode beim Keuchhusten sei.

Die neueren Untersuchungen von KELLER, A. und E. KLOPSTOCK, die Studien von GUNDEL und SCHLÜTER und besonders letzterer mit KELLER, sowie letzthin auch BAYER wieder zeigen eindeutig, daß wir in der Komplementbindungsmethode eine Reaktion *von hohem diagnostischem Wert* besitzen. Die Reaktion gewann an Bedeutung, als gewisse Bedingungen, wie hinreichende Spezifität,

eine empfindliche Methodik und einwandfreie Antigene, die als Voraussetzungen jeder serologischen Reaktion zu fordern sind, auch für die Keuchhustenkomplementbindungsreaktion erfüllt werden konnten.

Zwar zeigen noch die Untersuchungen von KELLER und Mitarbeiter, daß trotz Verwendung geprüfter Antigene *unspezifische* Reaktionen in etwa 5% der Fälle auftraten, es mußten aber, wie elektive Absorptionsversuche ergaben, der größte Teil dieser Reaktionen, obwohl kein Anhaltspunkt für Keuchhusten vorlag, als biologisch-spezifisch angenommen werden. GUNDEL und SCHLÜTER konnten unter Heranziehung von Erfahrungen von SACHS, KLOPSTOCK und TAKENOMATA eine Trennung spezifischer und unspezifischer Reaktionen dadurch herbeiführen, daß die Komplementbindungsreaktion nicht nur bei 37°, sondern zugleich auch bei 0° angesetzt wurde. Die Durchführung der Reaktion bei 0° bei Verwendung bakterieller Antigene stellte sich als eine wertvolle methodologische Bereicherung dar und sicherte die Spezifität der Komplementbindungsreaktion beim Keuchhusten in fast 100%, wie an über 300 Kontrollfällen und über 70 Keuchhustenfällen bewiesen werden konnte.

Was die Antigene anbetrifft, so erwiesen sich in unseren Versuchen einfache Bakterienaufschwemmungen in Kochsalzlösung als ungeeignet, weil sie häufig unspezifisch reagierten und in den stärkeren Konzentrationen Eigenhemmung zeigten. Bessere Erfahrungen machten wir mit einem alkoholisch-lecithinisierten Antigen, welches, da der Keuchhustenbacillus im Laufe seiner längeren Fortzucht Umwandlung in seiner antigenen Struktur durchmacht, aus besonders reaktiven Stämmen hergestellt wurde. Ein solches erprobtes Antigen wird von den Behringwerken, Marburg-Lahn laufend abgegeben. Ebenso mußte wegen des geringen Gehaltes der Keuchhustentensera an Antikörpern die *Methodik* empfindlicher eingestellt werden was wir dadurch erreichten, daß 1/15 verdünntes Komplement verwandt wurde und bei gleichbleibenden Serumengen das Antigen in fallenden Verdünnungen eingesetzt wurde.

Über die Beziehungen zwischen *Reaktion* und *Dauer* der Erkrankung ist auszusagen, daß, und darin stimmen alle Untersucher überein, in den ersten 8—10 Tagen der Erkrankung die Reaktion durchweg negativ ist. In der 2. und 3. Woche treten dann Antikörper auf, erreichen in der 4. bis 9. Woche ihren Höhepunkt und sind dann relativ noch bis zum 6. Monat nachzuweisen. Liegt der Keuchhusten über 1 Jahr zurück, so werden höchst selten noch positive Ergebnisse angetroffen. Wenigstens wurden von einer Reihe von Personen, die vor einigen oder vielen Jahren Keuchhusten durchgemacht hatten, nur negative Reaktionen festgestellt. Man wird also annehmen können, daß die Antikörper nach mehr oder weniger langer Zeit nach Überstehen des Keuchhustens wieder verschwinden.

Negative Reaktionen sind also häufig im Frühstadium der Erkrankung anzutreffen, was ohne weiteres verständlich ist. Darüber hinaus scheint auch das Alter des Kindes bei dem Ausfall der Reaktion eine Rolle zu spielen. Insbesondere reagieren Kinder unter 6 Monaten zum Teil auch bis zu 1 Jahr negativ, was offenbar auf das in diesem Alter vorhandene geringe Antikörperbildungsvermögen bzw. auf die noch nicht erfolgte „serologische Reifung“ zurückzuführen ist. Negative Resultate kommen fernerhin noch bei schweren Komplikationen vor oder auch bei den letal verlaufenden Fällen, bei denen sich der mangelnde Antikörpergehalt aus den daniederliegenden allgemeinen Abwehrkräften des Organismus erklären läßt.

Was den *diagnostischen Wert* der Komplementbindungsreaktion anbelangt, so ist eine Erkennung der Erkrankung im Frühstadium nur ausnahmsweise möglich. Die komplementbindenden Antikörper lassen sich in den ersten 8 bis 10 Tagen noch nicht feststellen, es bedarf vielmehr einer gewissen Zeit, bis sie

in nachweisbaren Mengen im Blutserum auftreten. In sehr glücklicher Weise wird diese Lücke durch den bakteriologischen Nachweis vermittels der oben beschriebenen Hustenplattenmethodik überbrückt, der in den ersten Krankheitstagen fast immer positiv ausfällt. Häufig kann jedoch schon vom Ende der 2. Woche an mit einem positiven Ausfall gerechnet werden, und zwar zu einer Zeit, in der noch keine oder sehr uncharakteristische bzw. erst spärliche, typische Hustenanfälle auftreten. Da der erste Anfang der Erkrankung aber offenbar bei den einzelnen Individuen innerhalb gewisser Grenzen schwankt, kann, wie bei den anderen oben beschriebenen Methoden der Keuchhustendiagnose, wenigstens in dieser Periode nur der eindeutig positive Ausfall als beweisend angesehen werden. Im konvulsiven Stadium jedoch ist stets, wenigstens in den höheren Altersstufen, mit einem sicheren positiven Ergebnis der Reaktion zu rechnen. Zu dieser Zeit kann also die Komplementbindungsreaktion zur Sicherung der klinischen Diagnose herangezogen werden.

Wertvoll wird vor allem die Komplementbindungsmethode bei den Fällen, bei denen die klinische Diagnose Pertussis nur mit Vorbehalt gestellt werden kann, vor allem bei den *abortiven Formen* des Keuchhustens, die, weil sie oft einen ganz uncharakteristischen Husten bzw. einen äußerst milden Verlauf von spastischem Husten aufweisen, klinisch kaum als Keuchhusten erkannt werden. Hier lassen bekanntlich andere Untersuchungsmethoden, wie Blutbild und Blutsenkung oft im Stich. Des weiteren kann, was besonders im Anstaltsbetrieb wichtig ist, eine große Zahl von *unsicheren* Diagnosen geklärt bzw. differentialdiagnostisch abgegrenzt werden.

In Anbetracht der gelegentlich doch erheblichen Schwierigkeiten, die sich einer Diagnose in den Weg stellen, ist bei der Einfachheit der Komplementbindungsmethode ihr diagnostischer Wert klinisch nicht zu unterschätzen. Insbesondere wird man eine Keuchhustenstation beispielsweise nur mit solchen Kindern belegen, die eine positive Reaktion zeigen, während man bei negativer Reaktion trotz klinischen Verdachtes zweckmäßigerweise noch abwartet und solche Kinder zwar isoliert, aber noch nicht mit sicher Pertussiskranken zusammenbringt. Das gilt auch für die serologisch negativen aber sicher mit Bronchopneumonien komplizierten Keuchhustenfälle, da diese in der Regel doch nur Mischinfektionen auf die mit unkomplizierter Pertussis belegten Boxen bringen und manchen deletären Verlauf verschulden (GUNDEL, KELLER und SCHLÜTER).

Auch in *epidemiologischer Hinsicht* leistet die Komplementbindungsreaktion Wertvolles. So konnten bei Eltern der an Keuchhusten erkrankten Kinder positive Reaktionen gefunden und damit häufig die Infektionsquellen erkannt werden (BAYER).

Eine weitgehende Anwendung der Komplementbindungsreaktion beim Keuchhusten stellt sich also nicht nur als ein wertvolles serologisch-diagnostisches Hilfsmittel dar, sondern dient zugleich der Erkennung des Ablaufes der immunologischen Auseinandersetzung zwischen Mikro- und Makroorganismus. Die Reaktion verdient vor allem auch zusammen mit dem bakteriologischen Nachweis vermittels der Hustenplattenmethodik angewandt zu werden.

X. Das Keuchhustenproblem.

Trotz der bedeutsamen Rolle, die der Keuchhusten im Kindesalter spielt, ist heute die Frage der Ätiologie der Erkrankung für viele Forscher noch umstritten. LOEWENTHAL und ZURUGZOGLU formulieren im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen das Keuchhustenproblem mit folgenden Worten: „Wenn wir das Gesagte zusammenfassen, so scheint es, wenn auch nicht mit absoluter Sicherheit, daß der BORDET-GENGOU'sche Bacillus als der Erreger des Keuchhustens angenommen werden kann. Es ist jedoch von größter Wichtigkeit, die Arbeiten nach verschiedenen Richtungen hin fortzusetzen, um die Argumente, die dafür sprechen, zu vervollständigen bzw. durch weitere Forschungen dem Problem neue Horizonte zu öffnen.“

Wenn auch heute die Mehrzahl der Kliniker und Bakteriologen den nach den belgischen Autoren genannten Bacillus als den Erreger des Keuchhustens anerkennen, so gibt es doch andererseits noch Forscher, die dieser Auffassung noch nicht beitreten. Überblickt man die auf diesem Gebiete aufgestellten Lehrmeinungen, so lassen sich heute im wesentlichen 3 Gruppen von Anschauungen absondern, die jede für sich die Ätiologie der Keuchhustenerkrankung zu beweisen und zu begründen versucht. Die erste Gruppe ist diejenige, die am Bacillus BORDET-GENGOU als dem Erreger der Pertussis festhält. Die zweite Gruppe nimmt ein filtrierbares Virus an und teilt dem BORDET-GENGOU-Bacillus mehr die Rolle eines Begleitbakteriums zu, während die dritte in der Keuchhustenerkrankung keine spezifisch und ätiologisch einheitliche Krankheit sieht, sondern einen Symptomenkomplex, der bei einer bestimmten konstitutionellen Disposition durch verschiedene banale Erreger verursacht werden kann.

Worauf stützen sich die Argumente der ersten Gruppe, die in dem BORDET-GENGOU-Bacillus den Erreger des Keuchhustens erblicken? Treffen die Voraussetzungen, die ROBERT KOCH z. B. als Beweise für die Erregernatur einer Erkrankung verlangt, auch für den Keuchhusten und seinen mutmaßlichen Erreger, den BORDET-GENGOU-Bacillus, zu?

Die Meinungsverschiedenheiten, die in der Frage der Ätiologie des Keuchhustens bisher herrschten, sind durch die Tatsachen gefördert worden, daß vielfach Keuchhustenbacillen mit den ihnen ähnlichen Influenzabacillen zusammen bei der Pertussis vorkommen, und daß beide Mikroorganismen mit Sicherheit voneinander noch nicht differenziert werden konnten. Den Untersuchungen von KLEINSCHMIDT, LANGER und WILDTGRUBE ist neben CHIEWITZ und MEYER die Klarstellung morphologischer und kultureller Merkmale zwischen beiden Bakterienarten zu danken. Die Differenzierungsmöglichkeiten wurden von MANTEUFEL und DRESSLER, GUNDEL und SCHLÜTER bestätigt und von letzteren unter Heranziehung weiterer Verfahren auf das hautbiologische und serologische Verhalten dieser Bakterien weiter ausgebaut, so daß die heute bekannten Merkmale voll ausreichen, den BORDET-GENGOU-Bacillus als eine vom Influenzabacillus getrennte Art zu bezeichnen. Die negativen Ergebnisse von BACHMANN und BURGHARDT finden dahingehend eine Aufklärung, daß z. B. irrtümlicherweise nicht die für den BORDET-GENGOU-Bacillus optimalen Nährböden verwendet wurden.

Als ein für die Ätiologie des Keuchhustens schwer in die Waagschale fallendes Argument ist allgemein angeführt, daß der BORDET-GENGOU-Bacillus mit der

größten Sicherheit im *Beginn* seiner Erkrankung zur Zeit seiner größten Kontagiosität zu finden ist, manchmal sogar bis 75—100% der untersuchten Fälle, während er auf dem Höhepunkt der Erkrankung seltener wird und mit dem Abklingen des Keuchhustens verschwindet. *Damit wäre die KOCHSche Forderung von einem regelmäßigen und ausschließlichen Auftreten des Keuchhustenbacillus im ersten Stadium der Krankheit erfüllt.* Durch das Auffinden der Mikroorganismen in den Lungen von Menschen und Affen, bei denen der Keuchhusten frühzeitig durch Bronchopneumonien kompliziert wurde (SAUER und HAMBRECHT, SMITH, FONTEYNE), ist die pathogenetische Rolle des BORDET-GENGOU-Bacillus zum Keuchhusten sehr naheliegend. Zu diesen Argumenten wurde noch hinzugefügt, daß der Keuchhustenbacillus allem Anschein nach *nicht ubiquitär* ist, d. h. zu den normalen Bewohnern des oberen Respirationstractus gehört, sondern sich nur nachweisen läßt bei Personen, die Keuchhusten haben oder gehabt haben oder die in Kontakt mit Keuchhusten standen (KRISTENSEN, KLINE, SUGARE und McLEOD, WILCOX). Wenn auch an die Möglichkeit eines Bacillenträgertums gedacht werden muß, wie vereinzelt mitgeteilte Fälle vermuten lassen (STOLZOVÁ-SUTORISOVÁ, KLINE, BISCHOFF), so ist eine solche Tatsache hinlänglich auch von anderen Erkrankungen (Diphtherie, Typhus usw.) bekannt, ohne daß an der spezifischen Erregernatur dieser Bakterien auch im geringsten gezweifelt wird.

Die Schwierigkeit *der zweiten KOCHSchen Forderung*, die Möglichkeit der Erzeugung des Keuchhustens mit Reinkulturen des BORDET-GENGOU-Bacillus beim Menschen, ist verständlicherweise mit Rücksicht auf die Gefährdung des betreffenden sehr schwer durchzuführen. Immerhin liegt auch hier eine Mitteilung vor (A. und E. MACDONALD), daß es gelang, bei zwei nichtimmunisierten Kindern mit reinen lebenden BORDET-GENGOU-Kulturen Keuchhusten mit allen spezifischen Symptomen zu erzeugen (vgl. S. 23).

Die Erzeugung der Keuchhustenerkrankung im Tierversuch mit reinen BORDET-GENGOU-Kulturen, *die Erfüllung der dritten KOCHSchen Forderung*, hängt vielfach von der Eignung der Versuchstiere ab, da die meisten Laboratoriumstiere sich als wenig für diese Zwecke brauchbar erweisen. Die neuerdings jedoch beschriebenen positiven Übertragungsversuche bei Macacusaffen (SAUER und HAMBRECHT) oder bei Schimpansen (RICH, SHIBLEY) sind in dieser Hinsicht als beweisend für die Erregernatur des BORDET-GENGOU-Bacillus anzuführen und bilden damit gleichzeitig eine Bestätigung schon früherer Befunde (KLIMENKO, SEIFFERT, FRAENKEL, INABA). Betrachtet man die Versuche kritisch, so sprechen sie unzweifelhaft dafür, daß der Keuchhustenbacillus imstande ist, bei diesen Tieren eine *spezifische* Infektion zu erzeugen, deren ganzer Verlauf, die Dauer der Inkubation, die typischen Hustenanfälle das charakteristische Blutbild, der Nachweis von BORDET-GENGOU-Bacillen und spezifischen komplementbindenden Antikörpern, eine ausgesprochene Ähnlichkeit mit dem Krankheitsbild des menschlichen Keuchhustens aufweisen. Die negativen Übertragungsversuche am Affen sind nach der von SHIBLEY hervorgehobenen Erklärung darauf zurückzuführen, daß der Keuchhustenbacillus bei der Kultur auf künstlichem Nährboden sich derart verändert, daß er nicht mehr infektiös ist und in seiner antigenen Struktur von frisch isolierten Stämmen abweicht (vgl. GARDNER und LESSLIE, SHIBLEY und HÖLSCHER). Andererseits wurde auch auf eine besondere Methodik für das positive Gelingen der Übertragung aufmerksam gemacht. (SAUER und HAMBRECHT.)

Des weiteren wird von den Anhängern der Lehre BORDET und GENGOU als wichtiger Grund geltend gemacht, daß im Serum von Keuchhustenkranken und Rekonvaleszenten *spezifisch* gegen den BORDET-GENGOU-Bacillus gerichtete komplementbindende *Antikörper* auftreten, während sie bei anderen Erkrankungen fehlen. Zu einem gewissen Zeitpunkt wurden diese Antikörper bei allen untersuchten Fällen nachgewiesen (GUNDEL und SCHLÜTER), woraus geschlossen werden kann, daß die Keuchhustenerkrankung *stets* mit einer Infektion des BORDET-GENGOU-Bacillus einhergehen muß, die der Organismus mit der Bildung spezifischer Antikörper beantwortet. Das Fehlen des Antikörpernachweises bei Säuglingen spricht nicht gegen diese Tatsache, sondern muß damit erklärt werden, daß infolge der noch nicht erfolgten „serologischen Reife“ diese Kinder noch nicht in der Lage sind, Antikörper zu bilden (KELLER, A. und E. KLOPSTOCK, GUNDEL und SCHLÜTER, BAYER). *Durch den Nachweis spezifischer Antikörper hat die Erregerart des BORDET-GENGOU-Bacillus für den Keuchhusten eine weitere Stütze bekommen*, zumindest ist allein damit erwiesen, daß der Keuchhustenbacillus beim Keuchhusten eine Rolle spielt.

Zu diesen Argumenten kann auch als weitere Begründung für die Rolle des Keuchhustenbacillus beim Keuchhusten die spezifische Wirkung der *Keuchhustenendotoxine* hinzugefügt werden. Das Auffinden von nekrotisierenden Entzündungsherden in der Schleimhaut der oberen Luftwege (RHEA, DOMINICI, MALLORY und HORNOR), die experimentell auch bei Hunden erzeugt werden konnten (HORNOR und HENDERSON), die Veränderungen, die die Gifte im Lungengewebe hervorrufen (HAYAKAWA), ihre schädigende Wirkung auf das Zentralnervensystem, die durch experimentelle Befunde bewiesen zu werden versucht wurden (YAMAOKA, OKUTANI, FONTEYNE und DAGNELIE) im Verein mit klinischen Erhebungen, lassen die klinischen Symptome des Keuchhustens, die Stadieneinteilung und die pathologische Anatomie der Erkrankung gut durch die schädigende Wirkung dieser Keuchhustenendotoxine erklären. Durch die Abwehrtätigkeit des Schleimhautgewebes kommt es zur allmählichen Abtötung und Auflösung der durch Tröpfcheninfektion sich angesiedelten Bacillen und somit zum Freiwerden ihrer Endotoxine. Die resorbierten Gifte greifen das Lungen- und Gehirngewebe an, was zur Entstehung des zweiten konvulsiven Stadiums der Pertussis mit seinem typischen Ablauf der Hustenperoxyismen und zur Lymphocytose führt (WILTGRUBE). Allerdings müßten genauere histologische Befunde bei Affen oder Schimpansen, die mit Keuchhusten infiziert wurden, noch nach jeder Richtung hin ergänzt und ausgedehnt werden. Sie würden wesentlich zur weiteren Klärung der Pathogenese des Keuchhustengiftes beitragen und damit zugleich auch die Stellung des Bacillus BORDET-GENGOU zum Keuchhusten in dieser Hinsicht weiter beleuchten.

Schließlich sind in diesem Zusammenhang noch die prophylaktischen und therapeutischen *Ergebnisse mit spezifischen Impfstoffen oder Seren* als Beweisgründe für die spezifische Bedeutung des BORDET-GENGOU-Bacillus beim Keuchhusten zu erwähnen. Sie haben allerdings auch zu der größten Meinungsverschiedenheit geführt und zum stärksten Pessimismus oft Veranlassung gegeben. Viele bisherige Mißerfolge können jedoch heute nicht mehr als berechtigt angesehen werden (vgl. S. 36/37).

Die Ansicht BAYERS, daß die Vaccination mit Keuchhustenimpfstoff lediglich eine Suggestivmaßnahme sei, widerlegt sich damit, daß mit BORDET-

Vaccinen die gleiche Antikörperbildung erzeugt werden konnte, und zwar noch in wesentlich schnellerem und stärkerem Maße, wie sie im Verlauf der natürlichen Erkrankung auftritt (KAIRIES und GÖTZE, GUNDEL, KELLER und SCHLÜTER) und wie er selbst auch später bestätigen konnte. Sie widerlegt sich vor allem durch die ausgesprochene Schutzwirkung der Vaccine durch Erzeugung einer aktiven Immunität. Beweiskräftig für die prophylaktische Wirkung von aus BORDET-GENGOU-Bacillen hergestellten Vaccinen sind die auf den Färörinseln erzielten Ergebnisse (MADSEN), wo auch die mit Recht erhobene Forderung nach beweisenden Kontrollen erfüllt wurden, nicht minder auch die Resultate anderer Autoren (FRAWLEY, SAUER, LOCHOW und TROFIMOVA) und die in dieser Hinsicht instruktiven Versuche von A. und E. MACDONALD, wie aus den vergleichenden Ergebnissen von nichtimmunisierten Kindern und immunisierten hervorgeht. Einer Klärung bedürfte allerdings noch die Dauer der Schutzwirkung solcher Vaccine, die recht widersprechend angegeben wird.

Was die passive Immunisierung anbelangt, insbesondere die Behandlung mit tierischen Immunsereen, so kann erst in Zukunft ein Urteil darüber gesprochen werden. Nach allen bisherigen Mißerfolgen besteht auch hierbei die Hoffnung, darin weiter voranzukommen. *Prüft man alle die hier angeführten Argumente hinsichtlich der Ätiologie der Keuchhustenerkrankung, so muß zusammenfassend gesagt werden, daß der Keuchhusten eine spezifische Infektionserkrankung ist, die durch den BORDET-GENGOU-Bacillus hervorgerufen wird.*

Was nun die Argumente der *Gegner* dieser Ansicht anbelangt, so ist zuerst die zweite Gruppe von Autoren zu erörtern, die die Ätiologie des Keuchhustens durch ein filtrierbares Virus zu erklären versucht.

KRAUS hat schon früher aus den positiven Resultaten, die er durch Vaccinierung von Personen mit Keuchhustenauswurffiltraten erzielen konnte, gemutmaßt, daß es sich beim Keuchhusten um ein filtrierbares Virus handle. Die Angaben bedürfen jedoch exakter Nachprüfung, um ernstlich in die Waagschale zu fallen, konnten z. B. von RITTER, SIMONS, CORREA u. a. nicht bestätigt werden. Beachtung verdienen in diesem Zusammenhang auch die Beobachtungen von RICH, der mit sterilen Filtraten von Sputum menschlicher Keuchhustenfälle beim Schimpansen katarrhalische Symptome erzeugen konnte mit leichten Hustenanfällen. RICH selbst muß jedoch zugeben, daß „diese Katarrhe nur in wenigen Punkten von dem typischen Bild der experimentellen allgemeinen Erkältungskrankheit bei Affen abweichen“, während er auf der anderen Seite mit reinen BORDET-GENGOU-Kulturen bei Affen typischen Keuchhusten entstehen sah. FEYRTER und FRANK berichteten 1927 über intranucleäre Einschlüsse, die sie in den Lungen eines an Keuchhusten erkrankten Kindes feststellten. Neuerdings wies auch McCORDOCK wieder auf solche Einschlüsse hin und damit auf die Möglichkeit der Existenz eines ultravisiblen Virus beim Keuchhusten. Er fand bei der Sektion in den Lungen von 12 von 35 Patienten, die an Keuchhusten gestorben waren, ähnliche intranucleäre Einschlüsse, die oftmals bei manchen Viruserkrankungen eine Begleiterscheinung sind, während bei 90 Kontrollobduktionen ohne Pertussis, von denen 78 Kinder waren, dieselben Einschlüsse nur in 2 Fällen beobachtet wurden. Der Autor stellte sie sowohl in den Alveolarzellen als auch im Bronchialepithel, in einigen Fällen auch innerhalb der Leber von nekrotischem Gewebe fest. Wenn der Keuchhusten demnach eine Viruserkrankung wäre, müßte der BORDET-GENGOU-

Bacillus ein mehr sekundärer Eindringling sein, wie manche Mikroorganismen bei anderen Viruserkrankungen, wie z. B. bei der Schweinecholera, Hundestaupe und Psittacosis. Zunächst aber ist mit diesen Befunden wenig anzufangen, da leider nicht zugleich auf BORDET-GENGOU-Bacillen gefahndet wurde. SHIBLEY hingegen bewies durch das Gelingen der künstlichen Übertragung des Keuchhustens beim Schimpansen mit einem allem Ermessen nach virusfreien Keuchhustenstamm, dass ein filtrierbares Virus bei der Pertussis keine Rolle spielen kann, zumal auch bei den infizierten Tieren keine Einschlußkörperchen zu finden waren. MACDONALD bekräftigte diese Feststellung dadurch, daß es ihm nicht gelang, mit Filtraten von BORDET-GENGOU-Kulturen irgendwelche nennenswerte Symptome einer Keuchhustenerkrankung zu erzeugen, wohingegen er bei der künstlichen Übertragung mit den gleichen, unfiltrierten reinen BORDET-GENGOU-Kulturen beim Menschen typischen Keuchhusten auftreten sah. *Demnach muß also die Entstehung des Keuchhustens durch ein filtrierbares Virus ausgeschlossen werden.*

Als dritte Gruppe bleibt noch die Ansicht der Autoren zu diskutieren, welche die Ursache der Keuchhustenerkrankung nicht in einer *spezifischen* Infektion erblickt, sondern durch einen Symptomenkomplex bedingt sieht, welcher durch verschiedene Erreger verursacht werden kann und dessen typisches Bild, das paroxysmale Stadium, nur bei neuropathischer Konstitution auftritt (CZERNY, DÖBELIS, ODAIRAS, v. SZONTAGHS u. a.). CZERNY begründet die Ansicht damit, daß der durch einen Katarrh der oberen Luftwege bedingte Hustenreiz, der beim Nervengesunden nur zu gewöhnlichen Hustenanfällen führt, beim Neuropathen die typischen Hustenparoxysmen auslöst, wie sie im konvulsiven Stadium des Keuchhustens auftreten. Die Rückfälle, welche bei Rekonvaleszenten zu einer Zeit, wo die Paroxysmen bereits geschwunden sind, oftmals durch eine banale Infektion der oberen Luftwege ausgelöst werden, sollten dann bei neuropathischer Konstitution auf schwächere Reize hin wieder auftreten. Im gleichen Sinne wurde die Beobachtung gemacht, daß es namentlich in der Zeit des Abklingens des paroxysmalen Stadiums gelingt, die Keuchhustenanfälle durch psychische Beeinflussung zu unterdrücken. Daß häufig Keuchhustenkranke mit neuropathischen Zeichen behaftet sind, daß ferner vor allem die *Intensität* der Anfälle sehr wesentlich von der Reaktionsfähigkeit des Nervensystems beeinflusst wird, wird allgemein zugegeben, und es ist das Verdienst dieser Autoren, darauf besonders aufmerksam gemacht zu haben.

Gegen die Ansicht dieser Gruppe, gegen die schon früher von verschiedenen Seiten (vgl. auch LOEWENTHAL und ZURUGZOGLU), erst jüngst auch wieder von PÄSSLER, Einwände erhoben wurden, *spricht allerdings das ausgesprochene epidemische und endemische Auftreten der Erkrankung, wobei fast mit Regelmäßigkeit die Erkrankten in bezug auf das Aufeinanderfolgen vom katarrhalischen und konvulsiven Stadium oft auch auf Dauer und Ausgang einen ganz analogen Verlauf zeigen.* Dadurch ist der Keuchhusten vielmehr mit Recht als eine *spezifische* Infektion aufzufassen. Gegen die Ansicht der dritten Gruppe spricht weiterhin gerade das gehäufte Vorkommen der Erkrankung im Säuglingsalter als auch beim Neugeborenen, was dann unerklärlich würde. Was des weiteren noch von klinischer Seite gegen eine solche Auffassung vorgebracht wird, kann hier nicht erörtert werden, jedenfalls *reichen die Argumente dieser Gruppe nicht aus, um die schwerer wiegenden und auch zahlreicheren Argumente der Anhänger der ersten Gruppe, die an der Erregernatur des Keuchhustenbacillus festhalten, zu entkräften.*

Überblickt man nunmehr kritisch die Ergebnisse der in letzter Zeit erhobenen Befunde und wägt man das Für und Wider der Auffassungen über die Ätiologie des Keuchhustens ab, so muß nach dem heutigen Stand unserer Kenntnis über das Keuchhustenproblem der Bacillus BORDET-GENGOU mit Sicherheit als der alleinige Erreger der Pertussis betrachtet werden.

Literatur.

Das Literaturverzeichnis enthält im wesentlichen nur diejenigen Arbeiten, die die einschlägigen Fragen vorstehenden Referates betreffen und die im Text auch Erwähnung gefunden haben. Die ältere Literatur ist bei LOEWENTHAL und ZURUGZOGLU (Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH, 3. Aufl.), sowie ein weiterer Teil der neueren Literatur bei WILDTGRUBE (Ergebnisse der inneren Medizin, Bd. 45, 1933) zusammengestellt. Das folgende Verzeichnis umfaßt daher die in Frage kommende Literatur von 1930 an bis zur Gegenwart.

- ARIMICHI: Zit. nach M. KASAHARA: Beitrag zur Frage der Differenzierung zwischen Keuchhusten- und Influenzabazillen. *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1609—1611.
- BAILEY, J. H.: A medium for the isolation of *Bacillus pertussis*. *J. inf. Dis.* **52**, 94—96 (1933).
- Produktion of an antipertussis serum of high titer. *J. inf. Dis.* **52**, 97—101 (1933).
- BAMBERGER, PH. u. H. MENKE: Der Normalverlauf der Keuchhustenerkrankung als Maßstab zur Beurteilung von Heilversuchen. *Klin. Wschr.* **1935 II**, 1036.
- BÄUMLER, O.: Zur Prophylaxe und Therapie des Keuchhustens mittels Impfstoff der I. G. Farbenindustrie. *Mtschr. Kinderheilk.* **53**, 378—380 (1932).
- Zur spezifischen Therapie des Keuchhustens. *Mtschr. Kinderheilk.* **60**, 330—335 (1934).
- BAYER, W.: Vaccine und Aqua destillata-Injektionen zur Therapie des Keuchhustens. *Med. Klin.* **1932 II**, 1459—1461.
- Zur Frage des Keuchhustenrezidives. *Mtschr. Kinderheilk.* **52**, 407 (1932).
- Zur Injektionstherapie des Keuchhustens. *Mtschr. Kinderheilk.* **56**, 73 (1933).
- Der Keuchhusten in seiner Beziehung zur Influenza und die Behandlung des Keuchhustens. *Med. Welt* **1933**, 1668.
- Serologische Untersuchungen bei Keuchhusten. *Klin. Wschr.* **1935 I**, 301—303.
- BENNHOLDT-THOMSEN, C.: Epidemisch-serologische Untersuchungen beim Keuchhusten. *Mtschr. Kinderheilk.* **62**, 64—67 (1934).
- BESSAU, G.: Verhütung der wichtigsten Infektionskrankheiten. *Med. Welt* **1934**, Nr. 47, 647.
- BISCHOFF, H.: Zur Frage der modernen Diagnostik und Therapie des Keuchhustens. *Arch. Kinderheilk.* **104**, H. 3 (1935).
- BORDET, J.: *Bacille Coquelucheux*. *Traité de Microbiol.* **11**, 773—809 (1934).
- BŘDLÍK, J., J. POKORNÝ, J. HEIKO u. MARGIT STOLZOVÁ-SUTORISOVÁ: Keuchhusten bei Säuglingen. *Čas. lék. česk.* **1934**, 281—299, und französische Zusammenfassung, S. 297—299.
- CERZA, L.: Sulla diagnosi bacteriologica della pertosse. *Pediatr. Riv.* **41**, 601—609 (1933).
- COCKSHUT, R. W.: Some observations on whooping cough and its treatment by vaccines. *Brit. med. J.* **1933 II**, 819—820.
- CULOTTA, CH., D. F. HARVEY and E. F. GORDON: Whooping cough II. Experimental study. *J. of Pediatr.* **6**, 743—752 (1935).
- DEGKWITZ, R.: *Lehrbuch der Kinderkrankheiten*, 1933; Keuchhusten, S. 237.
- DEMnitz, A., W. SCHLÜTER u. H. SCHMIDT: Ein antitoxisches Keuchhustenserum vom Pferd. *Klin. Wschr.* **1936**, Nr. 1, 10.
- FASSBENDER, A.: Zur Diagnose des Keuchhustens unter besonderer Berücksichtigung von Blutbild und Senkungsreaktion. *Z. Kinderheilk.* **54**, 595—604 (1933).
- FONTÉYNE, P.: Etude sur le résistance du bacille coquelucheux en dehors de l'organisme et son importance épidémiologique. *Rev. franç. Pédiatr.* **8**, No 2, 129 (1932).
- Contribution à l'étude du pouvoir pathogène du bacille coquelucheux. *C. r. Soc. Biol. Paris* **110**, 976 (1932).
- et J. DAGNELIE: L'action de l'endotoxine coquelucheux sur les centres nerveux. *C. r. Soc. Biol. Paris* **110**, 978 (1932).
- FRAWLEY, J. M.: The immunisation of school children against whooping cough. *J. of Pediatr.* **4**, 184—187 (1934).

- GARDNER, A. D.: Bacteriology of whooping cough. Brit. Med. J. 1935, Nr 3891, 225.
- GUNDEL, M.: Zur Serologie und spezifischen Therapie des Keuchhustens. Dtsch. med. Wschr. 1934 I, 744—776.
- Die ansteckenden Krankheiten, S. 129. Leipzig: Georg Thieme. 1935.
- W. KELLER u. W. SCHLÜTER: Untersuchungen zur serologischen Diagnostik und spezifischen Behandlung des Keuchhustens. Z. Kinderheilk. 57, 89—107 (1935).
- u. W. SCHLÜTER: Zur Frage der Differenzierung zwischen Keuchhusten und Influenzabacillen. Klin. Wschr. 1933 I, 912.
- — Die Bakteriologie und Serologie des Keuchhustens. Klin. Wschr. 1933 II, 1633—1637.
- — Experimentelle Untersuchungen über den Keuchhustenbacillus (Bacillus BORDET-GENGOU), seine Diagnose und Differentialdiagnose gegenüber dem Influenzabacillus. Zbl. Bakter. I Orig. 129, 461—489 (1933).
- — Die Serologie des Keuchhustens. Z. Immunforsch. 81, 218—257 (1934).
- HAAFTEN, J. A. VON: Laboratoriumsmethoden voor de diagnose van kinkhoest. Inaug.-Diss. Leiden 1934.
- HARMON, G. E.: Seasonal incidence of whooping cough in the United States. Amer. J. publ. Health 1932, 831—839.
- Seasonal distribution of whooping cough for periods of high and low incidence. Amer. J. publ. Health 1933, 789—795.
- HELMCHEN, H.: Die Blutkörperchensenkung als ein Mittel zur Frühdiagnose des Keuchhustens. Z. Kinderheilk. 51, 643—645 (1931).
- HILDEBRANDT, W.: Zur Keuchhustenfrage. Zugleich ein Beitrag zur Physiologie des Hustens und des Anhaltens. Mschr. Kinderheilk. 50, 142 (1931).
- HILL, B.: On some aspects of the mortality from whooping cough. Brit. med. J. 1933 I, 320.
- HODER, F.: Der Keuchhusten. Med. Welt 1933, 1451. — Med. Klin. 1934 I, 342—343.
- HÜNERMANN, C.: Zur Epidemiologie des Keuchhustens. Dtsch. med. Wschr. 1934 I, 978 bis 979.
- INABA, J.: Über die Krankheitsstadien des Keuchhustens vom hämatologischen Standpunkt und über das Wesen des sog. Keuchhustenrezidivs. Z. Kinderheilk. 55, 677 bis 686 (1933).
- JUNDELL, J.: Has spezific serum of adults any value as a remedy against whooping cough? Acta paediatr. (Stockh.) 15, 1—11 (1933).
- KAIRIES, A. u. SIGRID GOETZE: Untersuchungen zur Frage der Immunität bei Keuchhusten. (Zugleich ein Beitrag zur Vaccinebehandlung.) Z. Kinderheilk. 55, 551—566 (1933).
- KANDYBA, L. u. A. B. GEILER: Über die praktische Bedeutung der bakteriologischen Diagnose des Keuchhustens. II. Mitt. Vrač. Delo (russ.) 17, 107—112 (1934).
- — Untersuchungen über Keuchhusten. III. Mitt. Vaccinotherapie. Vrač. Delo (russ.) 17, 339—344 (1934).
- KASAHARA, M.: Beitrag zur Frage der Differenzierung zwischen Keuchhusten- und Influenzabacillen. Klin. Wschr. 1933 II, 1609—1611.
- KAUPE, W.: Ist die Keuchhustenbehandlung mit Keuchhustenvaccinen eine seelische Beeinflussung der Krankheit oder nicht? Med. Klin. 1932 II, 1661.
- KELLER, W., A. KLOPSTOCK u. ELISABETH KLOPSTOCK: Serologische Untersuchungen bei Keuchhusten. Z. Kinderheilk. 55, 112—122 (1933).
- KELLER, W.: Serologische Untersuchungen nach Vaccination mit Keuchhustenbacillen. Z. Kinderheilk. 58, 23 (1936).
- KENDRICK and G. ELDERING: Cough plate examinations for Bacillus pertussis. Amer. J. publ. Health 1934, 309—318.
- KLEINSCHMIDT, H.: Der BORDET-GENGOUSche Keuchhustenbacillus und der PFEIFFERSche Influenzabacillus. Klin. Wschr. 1931 II, 1847—1850.
- KLINE: Amer. J. publ. Health 23, 5 (1933).
- KLOTZ, M.: Keuchhusten. Handbuch der inneren Medizin von v. BERGMANN-STAEHELIN, 3. Aufl. S. 702—722. 1934.
- KNÖPFELMACHER, W.: Der Keuchhusten. PFAUNDLER und SCHLOSSMANN, Handbuch der Kinderheilkunde, 4. Aufl., Bd. 2, S. 389. 1931.
- KOPLIK, L. H.: SHWARTZMAN phenomenon with B. pertussis filtrates. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 32, 309 (1934).
- KRARUP, N. B.: Reactions intracutanées dans la coqueluche (expériences faites avec des émulsions et des autolysats de souches grises et vertes du cocobacille de BORDET-GENGOU.) C. r. Soc. Biol. Paris 115, 83 (1934).

- KRISTENSEN, B.: Om Forekomsten of BORDET-GENGOU-Bacil. Thesis from Statens Serum-institute. Kopenhagen 1932.
- Occurrence of the BORDET-GENGOU-Bacillus. *J. amer. med. Assoc.* **101**, 204—206 (1933).
- KRUEGER, A. P., V. C. NICHOLS and J. L. FRAWLEY: Preparation of an active undenatured antigen from hemophilus pertussis. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **30**, 1097—1099 (1933).
- EDITH: Zur Frage der spezifischen Verhütung und Behandlung des Keuchhustens. *Dtsch. med. Wschr.* **1934 I**, 741—744.
- KUNDRATITZ, K.: Über den prophylaktischen und therapeutischen Wert der Keuchhustenvaccine. *Med. Klin.* **1934 I**, 1060—1064.
- LANGER, H. u. F. WILDTGRUBE: Die Identifizierung des Keuchhustenerregers (Bacillus BORDET-GENGOU). *Z. Kinderheilk.* **52**, 716 (1932).
- LOCHOW, M. u. A. TROFIMOVA: Versuch einer Antikeuchhustenvaccination in einem Dorf. *Vestn. Mikrobiol. (russ.)* **11**, 267—271 und deutsche Zusammenfassung, 1932, S. 272.
- LOEWENTHAL, W. u. ST. ZURUGZOLU: Keuchhusten. KOLLE, KRAUS, UHLENHUTHS Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 3. Aufl., Bd. 5/2, S. 1346. 1928.
- MACDONALD, H. and E. G. MACDONALD: Experimental pertussis. *J. inf. Dis.* **53**, 328—330 (1933).
- MADSEN, TH.: Vaccination against whooping cough. *J. amer. med. Assoc.* **101**, 187—188 (1933).
- MANTEUFEL, P. u. IRMGARD DRESSLER: Zur Frage der Differenzierung zwischen Keuchhusten- und Influenzabakterien. *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1405, 1406.
- MCCORDOCK, H. A.: Intranuclear inclusions in pertussis. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **29**, 1288 (1932).
- McKAY, A. L.: The control of measles and whooping cough. *Canad. publ. Health J.* **22**, 351—354 (1931).
- MENCARELLI, W.: Contributo allo studio delle encefalopatie da pertosse (Studio anatomico istologico e considerazioni patogenetiche). *Riv. Pat. nerv.* **42**, 552—586 (1933).
- MILLER, J. J.: Etiology of whooping cough. *J. amer. med. Assoc.* **100**, 681 (1933).
- Experimental observations on the antigenic potency of *H. pertussis*. *J. of Immun.* **26**, 247—265 (1934).
- MOURRUT, E.: Les convulsions de la coqueluche. (Rapport avec l'encéphalite coquelucheuse.) *Presse méd.* **1933**, 1560.
- NEURATH, R.: Der Keuchhusten. *Wien. klin. Wschr.* **1933 I**, 113—114.
- PÄSSLER, H.: Über keuchhustenähnlichen epidemischen Krampfhusten. *Münch. med. Wschr.* **1934 I**, 511—513.
- PFAU, L.: Über die vorbeugende und heilende Impfstoffbehandlung gegen Keuchhusten und die erhaltenen Resultate. *Rev. chil. Pediatr.* **2**, 555 (1931).
- QUILLIAN, W.: Early diagnosis of whooping cough, including a study of 100 cases. *Arch. of Pediatr.* **50**, 200—204 (1933).
- RICH, A. R.: On the etiology and pathogenesis of whooping cough. *Bull. Hopk. Hosp.* **51**, Nr 6, 346 (1932).
- P. H. LONG, J. H. BROWN, E. BLISS and L. E. HOLT: Experiments upon the cause of whooping cough. *Science (N. Y.)* **76**, 330 (1932).
- RICHTER, MARTHA: Erfahrungen mit der neuen Keuchhustenvaccine „Petein“. *Kinderärztl. Prax.* **5**, 255 (1934).
- RIETSCHEL, H.: Keuchhustenprophylaxe und Keuchhustentherapie. *Kinderärztl. Prax.* **1**, 53 (1930).
- Was leistet die Keuchhustenvaccine beim Keuchhusten? *Kinderärztl. Prax.* **4**, 353 bis 356 (1933).
- u. R. BRELING: Zur Frage der Keuchhustenvaccine. *Kinderärztl. Prax.* **4**, 356—357 (1933).
- ROEMER, R.: Meine Erfahrungen über Behandlung des Keuchhustens mit Eigenbluteinspritzungen auf dem Land. *Münch. med. Wschr.* **1934 II**, 1638.
- ROHR, F. u. IRMGARD KRIEGER: Die Blutkörperchensenkungsreaktion als Mittel zur Frühdiagnose des Keuchhustens. *Dtsch. med. Wschr.* **1930 I**, 964.
- ROSENBUSCH, H.: Zur Frage der Keuchhustenvaccination. *Schweiz. med. Wschr.* **1934 I**, 894—897.
- DE RUDDER: Die akuten Zivilisationsseuchen, 1934. Keuchhusten.

- SAUER, E.: Beitrag zur Vaccinebehandlung des Keuchhustens. *Med. Klin.* **1934 II**, 1195—1196.
- L. W.: Whooping cough, a study in immunisation. *J. amer. med. Assoc.* **100**, 239—241 (1933).
- Immunisation with Bacillus pertussis Vaccine. *J. amer. med. Assoc.* **101**, 1448—1453 (1933).
- Whooping cough: Resumé of a seven years' study. *J. of Pediatr.* **2**, Nr 6, 740 (1933).
- The preparation of bacillus pertussis vaccine. *J. amer. med. Assoc.* **102**, 1471 (1934).
- and W. HAMBRECHT: Experimental whooping cough. *Amer. J. Dis. Childr.* **37**, 732 (1930).
- — Early diagnosis by the cough plate method. *J. amer. med. Assoc.* **95**, 263 (1930).
- — The whooping cough blood picture. *Amer. J. Dis. Childr.* **41**, 1327 (1931).
- — The bacteriophage of bacillus pertussis. *J. inf. Dis.* **53**, 196—200 (1933).
- SCHMIDT, A.: Bakteriologische Frühdiagnose und spezifische Therapie des Keuchhustens. *Med. Klin.* **1935 II**, 1361—1364.
- SHIBLEY, G. S.: Differentiation by cataphoretic velocity of fresh and old laboratory strains of *H. pertussis*. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **30**, 31—32 (1932).
- Etiology of whooping cough. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **31**, 576—579 (1934).
- and HELENA HOELSCHER: Studies on whooping cough. (I. Typespezifisch [S] and dissoziation [R] forms of *H. pertussis*.) *J. of exper. Med.* **60**, 403—418 (1934).
- SHOETENSACK, M.: On the isolation of BORDET-GENGOU-Bacillus. *Arch. of exper. Med.* **9**, 346—356 (1932).
- SIEBLER, S. and S. OHRENT: Pertussis, determination of immunity by means of entancous test. *J. of Pediatr.* **4**, 188—190 (1934).
- STOCKS, P. and MARY KARN: On the epidemiology of whooping cough in London. *J. of Hyg.* **32**, 581—619 (1932).
- STOLZOVÁ-SUTORISOVÁ, M.: Chronischer Bacillenträger nach Pertussis. *Bratislav. lék. Listy* **10**, 482—486.
- Der Keuchhusten bei Säuglingen in bakteriozero- und epidemiologischer Hinsicht. *Čas. lék. česk.* **1934**, 295.
- STRANSKY, E.: Über Prophylaxe und Therapie des Keuchhustens mit Pertussisvaccine. *Med. Klin.* **1933 I**, 807—808.
- SUNDAL, A.: Über Keuchhusten. *Acta paediatr. (Stockh.)* **14**, 104—127 (1932).
- THELANDER, H. E., H. G. HENDERSON and K. KILGARIFF: The blood picture in pertussis. A graphic study. *J. Pediatr.* **2**, 288—298 (1933).
- TOOMEY, J. A.: Specific factor in *H. pertussis* filtrate and centrifugate. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **32**, 527 (1934).
- and J. E. McCLELLAND: Pertussistoxin or antigen. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **31**, 34—35 (1933).
- and L. E. SIEDER: Further experiments with *B. pertussis* filtrate. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **31**, 403—406 (1933).
- RENTA, KATH., ROBEY LUCILE and J. E. McCLELLAND: The phases or types of *H. pertussis*. *J. inf. Dis.* **57**, 49—56 (1935).
- TRUSCHINA, E. F., W. J. PECHLETZKAJA and O. S. MURAWJEW: Das Toxin der Keuchhustenmikrobe. *Z. Immun.forsch.* **83**, 124—129 (1934).
- UNGAR, R.: Erfahrungen mit Keuchhustenvaccine. *Med. Klin.* **1933 I**, 290—293.
- VENUTI, A.: Sulla vaccino profilassi della pertosse. *Riv. Clin. pediatr.* **32**, 986—995 (1934).
- WILCOX, H. L.: Examinations of children with infections of upper respiratory tract for Bacillus pertussis by cough droplet method. *J. inf. Dis.* **55**, 199—202 (1934).
- WILDTGRUBE, FR.: Einige Fragen aus der Keuchhustenpathologie. *Z. Kinderheilk.* **50**, 152 (1931).
- Über die bactericide Wirkung chemischer Stoffe (Chinaalkaloide, Phenole, Acridin-Farbstoffe, ätherische Öle usw.) auf BORDET-GENGOU'schen Keuchhustenbacillen. *Z. Kinderheilk.* **52**, 55 (1932).
- Zusammenfassung neuerer Erkenntnisse über Ätiologie und Pathogenese des Keuchhustens. *Erg. inn. Med.* **45**, 643—681 (1933).
- YAMAOKA, Y.: Studien über das Keuchhustengehirn. II. Mitt. *Z. Kinderheilk.* **51**, 778 (1931).
- Studien über das Keuchhustengehirn. III. Mitt. *Z. Kinderheilk.* **52**, 594 (1932).

II. Fortschritte im Kampfe gegen die Geschlechtskrankheiten unter besonderer Berücksichtigung bevölkerungspolitischer Gesichtspunkte¹.

Von

JOHANNES BREGER-Berlin.

Inhalt.

	Seite
Einleitung	59
I. Gonorrhöe	59
1. Diagnose der Gonorrhöe	59
2. Kindergonorrhöe	62
3. Behandlung der Gonorrhöe	64
4. Chemotherapie bei der Gonorrhöe	66
5. Vaccinebehandlung der Gonorrhöe	67
6. Lebende Gonokokken als Heilmittel	68
7. Vacciniertes Serum	69
8. Gonorrhöe des Nervensystems	69
9. Zusammenfassung der Gonorrhöebehandlung	70
10. Gonorrhöische Augenentzündung der Neugeborenen	71
11. Die Gonorrhöe als Ursache der Unfruchtbarkeit	73
II. Syphilis	73
1. Diagnose der Syphilis	73
2. Behandlung der Syphilis	76
III. Angeborene Syphilis	88
1. Erscheinungen	88
2. Ergebnisse der Schwangerschaft bei Syphilis der Mutter; die angeborene Syphilis als Ursache des kindlichen Schwachsinn.	90
3. Die angeborene Syphilis in der zweiten Generation, angeborene Syphilis und innere Sekretion	91
4. Die Häufigkeit der angeborenen Syphilis	93
5. Die Behandlung der angeborenen Syphilis, Behandlung der mit Syphilis behafteten Schwangeren, Bekämpfung der angeborenen Syphilis, Familiensyphilis in einer berühmten Familie	94
IV. Kombination von Syphilis und Krebs	97
V. Ulcus molle	100
VI. Lymphogranuloma inguinale	100
VII. Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten	102
VIII. Volksaufklärung über Geschlechtskrankheiten	109
IX. Geschlechtskrankheiten in Industriebetrieben	111
Syphilis unter dem Eisenbahnpersonal	112
Posttraumatische Syphilis	113
X. Die Reichszählung der Geschlechtskranken im Jahre 1934	114
XI. Weitere statistische Mitteilungen	115
Literatur	117

¹ Aus dem Reichsgesundheitsamt.

Einleitung.

Nach dem Gesetz zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten, vom 18. Februar 1927, ist der private Arzt für die Kranken nicht nur der Helfer, der ihn von seinem Leiden befreit, er hat auch eine Reihe sozialhygienischer Aufgaben zu erfüllen. Dabei leistet die Ärzteschaft einen wertvollen Gesundheitsdienst am Volke, wie er ihr vorher durch keine andere Gesetzgebung anvertraut war. Auf den Schultern des praktischen Arztes und des Facharztes ruht die Hauptlast der Vollzugsmaßnahmen, denn das große Heer der Kranken kommt nur allein mit dem Arzt seines Vertrauens in Berührung und lediglich in Ausnahmefällen findet eine Meldung an das Gesundheitsamt statt. Diese beiden zugunsten der Einzelpersonen *und* zugunsten der Allgemeinheit übernommenen Pflichtenkreise überschneiden sich insofern, als die erfolgreiche Behandlung zugleich die Ansteckungsfähigkeit des Kranken rasch beseitigt und damit dem Wohle der Allgemeinheit dient. Der Infektionsträger wird von seiner Keimträger-Eigenschaft befreit. Neben dem Heilerfolg erwachsen demnach jedem Arzt aus dieser Mitarbeit eine Reihe von Einzelaufgaben, deren Erfüllung nur unter Beachtung der neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse und der gesammelten praktischen Erfahrungen möglich ist. Es sind hier vor allem zu nennen, Aufklärung des Kranken, Bescheinigung der erloschenen Ansteckungsgefährlichkeit oder des Nichtvorhandenseins einer Geschlechtskrankheit, Meldung der Säumigen und besonders gefährlichen Kranken, Ermittlung der Infektionsquellen, Empfehlung von Schutzmitteln.

Die nachstehende Zusammenstellung soll zeigen, daß es auf diesem Gebiete an Fortschritten in den letzten Jahren nicht fehlt und daß die Fachleute aller Länder in heißem Ringen um die wissenschaftliche Wahrheit den Kampf gegen das venerische Übel sowohl von der hohen Warte des heilenden Arztes als auch vom Standpunkt der vorbeugenden Medizin unermüdlich weiterführen.

I. Gonorrhöe.

1. Die Diagnose der Gonorrhöe.

Die bei weitem wichtigste Geschlechtskrankheit ist immer noch die *Gonorrhöe*. Bei ihrer Bekämpfung *ist die Auffindung der latenten und okkulten Fälle*, besonders beim weiblichen Geschlecht für den Erfolg ausschlaggebend. Die Frage „gesund oder krank“ ist aber oft nicht leicht zu entscheiden. Dabei liegt die hauptsächlichliche Schwierigkeit in der Unvollkommenheit der klinischen Diagnose. Stets muß der Gewissenhafte eine Reihe von klinischen und bakteriologischen Untersuchungen anstellen und Provokationen vornehmen, um ein endgültiges Urteil abgeben zu können. STRUVE stellt daher die Forderung auf, daß es nur besonders ausgesuchten Ärzten überlassen werden sollte, darüber zu entscheiden, ob ein Gonorrhöiker geheilt ist oder nicht. Für eine solche Untersuchung ist nach JANSON eine Reihe von Tagen notwendig. Innerhalb dieser Zeit hält man sich am besten an ein bestimmtes Schema, das einheitlich allen öffentlichen Untersuchungsstellen an die Hand gegeben werden sollte.

Die Untersuchungen *während der Menstruation* hat sich als ein Hilfsmittel erwiesen, das den Provokationsmethoden überlegen ist. Nach WENDENBORN konnten bei 32 Kranken, bei denen zunächst tägliche Abstrichpräparate nach Reizung durch Diathermie angefertigt worden waren, in 11 Fällen der

Nachweis der Erkrankung erst durch Untersuchung während der Regel erbracht werden.

Nach FRÖHLICH und JORDAN ist der *kulturelle Nachweis* der Gonokokken erfolgreicher als die rein mikroskopische Untersuchung. Bei 72 Kranken wurden Gonokokken im Prostatasekret oder im Masturbat gefunden, und zwar: 1mal nur mikroskopisch, 14mal mikroskopisch und kulturell, 57mal nur kulturell. Die Technik der Kultur war diejenige nach KONRAD. In der Mehrzahl der Fälle mit positivem Gonokokkenbefund war kein palpatorischer Befund an der Prostata und den Samenblasen zu erheben. Ein Parallelismus zwischen der Häufigkeit kulturell nachgewiesenen Gonokokken und dem Gehalt des Sekretes an Leukocyten war nicht festzustellen. Auch nach JADASSOHN gibt die Gonokokkenkultur bei der Untersuchung des Sekretes der Prostata und der Samenblase nicht selten noch positive Befunde, nachdem die wiederholte mikroskopische Untersuchung versagt hat. Am besten wird die Untersuchung in der Klinik vorgenommen. Da aber der Gonococcus außerhalb des Körpers wesentlich widerstandsfähiger ist, als man früher annahm, kommt auch die Ein-sendung von Sekreten in Frage¹.

BARBILLION fand bei 5% der dem Anschein nach geheilten Tripperkranken mittels der Spermokultur noch Gonokokken. Er betont, daß man in der Spermokultur häufig gramnegative Diplokokken, die keine Trippererreger sind, findet. Diese „Pseudogonokokken“ (Staphylokokken, Colibacillen, catarrhalis) zeigen eine gemeinsame Eigenschaft. Sie wachsen auf gewöhnlichen Nährböden, auf denen der Tripperpilz nicht wächst. Es ist daher Vorsicht in der Beurteilung der Kulturen nötig.

Bei Cervixgonorrhöe ist nach FELKE die Kulturmethode zuverlässiger als die mikroskopische Untersuchung.

Unentbehrlich ist die Blutkultur bei einer Septicämie unklaren Ursprungs. NANU, CLAUDIAN und BRULL beschreiben einen Fall von *Gonokokken-Septicämie* bei einem 32jährigen Mann, der in das Krankenhaus eingeliefert wurde, nachdem er bereits 1½ Monate an einem intermittierenden Fieber gelitten hatte. Er hatte im Jahre 1921 eine Gonorrhöe überstanden, die nach sechswöchiger Behandlung klinisch ausheilte. Die septische Erkrankung begann im Jahre 1931 am Morgen nach einem Ball. Es handelte sich um eine *ruhende Gonorrhöe in der Prostata*, die 11 Jahre nach dem akuten Anfall noch bestand und durch einen alkoholischen Exzeß mobilisiert worden war. Der Kranke bekam einen heftigen Schüttelfrost und Fieber bis 40° (Unterleibstypus und Malaria konnten ausgeschlossen werden). Die Blutkultur zeigte Gonokokken. Eine Behandlung mit kolloidalen Metallen, spezifischer Vaccine und Antimeningokokkenserum versagte. Indes wurde der Kranke nach Anbringung eines „Fixation abscess“ wiederhergestellt.

Die von den verschiedenen Autoren angegebenen Cutireaktionen mit *Gonokokkenvaccine* oder ähnlichen Impfstoffen, wie *Compligon* wurden durch VOHWINKEL mit dem Ergebnis nachgeprüft, daß sie wohl jeglichen Wertes entbehren. Es sei wenig wahrscheinlich, daß jemals eine brauchbare diagnostische Methode gefunden wird, weil auch mit der Lebendvaccine sich keine günstigen Ergebnisse herausstellten. Bei den Untersuchungen mit lebenden Erregern

¹ JADASSOHN: Med. Klin. 1931 I, 609.

wurden starke positive, mittelstarke und negative Reaktionen gefunden, jedoch haben große Untersuchungsreihen keinen Zusammenhang zwischen dem klinischen Befund und der Reaktion gezeigt. Auch THOMAS und WALDEYER prüften die *Intradermoreaktion auf Gonorrhöe* an 56 Frauen nach. Die Ergebnisse waren gleichfalls so verschieden und mannigfaltig, daß dem Verfahren wegen der zu großen Fehlergebnisse ein diagnostischer Wert nicht beizumessen ist.

Die *Komplementbindungsreaktion* bei Gonorrhöe gilt als eine wertvolle diagnostische und prognostische Bereicherung des ärztlichen Vorgehens. Sie darf aber in keiner Weise die klinischen und mikroskopischen Untersuchungsmethoden ersetzen, sondern soll sie nur ergänzen. Die Reaktion wird bei einem Eindringen der Infektion in die *Tiefe der Gewebe*, von wo aus die Toxine leichter in den Kreislauf gelangen können, positiv. Wir sehen sie daher positiv werden bei Komplikationen, wie Urethritis posterior, besonders auch bei Entzündung der Prostata und der Nebenhoden. Auch die überwiegende Zahl der weiblichen Adnexerkrankungen gibt einen positiven Ausfall.

Nach dem Urteil des dänischen Forschers LOMHOLT hat die *Komplementbindungsreaktion* eine große praktische Bedeutung sowohl in diagnostischer Beziehung als auch für die Vorhersage. In frischen Fällen ist sie etwa in 50% positiv. Hier ist jedoch die mikroskopische Untersuchung das zuverlässigste Erkennungsmittel. Wichtiger ist die Reaktion bei *chronischer* Gonorrhöe, bei welcher der Gonokokkennachweis nicht immer gelingt. Von besonderer Bedeutung ist die Komplementbindungsreaktion bei Frauen, die an Endometritis leiden und als *Ansteckungsträgerin* in Frage kommen. Der positive Ausfall der Reaktion besagt aber nicht immer, daß eine ansteckende Gonorrhöe vorliegt. Bei den *Komplikationen* der Gonorrhöe ist die Komplementbindungsreaktion ebenfalls wertvoll, wenngleich sie nichts für die Lokal- oder Organdiagnose besagt, sondern nur darauf hinweist, daß eine Gonorrhöeinfektion stattgefunden hat. Auch einen prognostischen Wert hat die Reaktion, indem ihr stark positiver Ausfall auf einen langwierigen Verlauf oder eine Entstehungsmöglichkeit neuer Komplikationen hinweist. Eine Abschwächung der Reaktion läßt dagegen eine Besserung der Krankheit annehmen. Es ist jedoch zu beachten, daß der negative Ausfall der Komplementbindungsreaktion auch eine ungünstige Vorhersage bedingen kann. Sie kann eine mangelhafte Reaktion des Organismus andeuten. Positiver Ausfall der Reaktion bei klinisch Geheilten mahnt immer zur Vorsicht, indes kann bei negativem Gonokokkenbefund trotz positiver Reaktion Heilung ausgesprochen werden.

Auch nach den Untersuchungen von FREUDENTHAL und HEYMANN gibt das Verfahren dem Kliniker oft wichtige Aufschlüsse bei schwierigen Diagnosen. Insbesondere zeigen Komplikationen meist positive Reaktionen. Bei Entzündungen der Adnexe findet sich auf der Höhe des Prozesses ein positiver Ausfall, der nach Rückgang der akuten Erscheinungen rasch absinkt.

FRANK hält die Komplementbindungsreaktion für ebenso zuverlässig wie die Wa.R. Man könne mit diesem Verfahren ansteckungsgefährliche Keimträger nachweisen.

ENGELHARDT und SUMMENT haben festgestellt, daß die positive Wa.R. einen deutlichen Einfluß auf die Reaktion gegenüber Gonokokken hat. Wassermannpositive Seren führen häufiger zu unspezifischen Ausschlägen als andere.

Nach SCHLIRF gehört zur Bescheinigung der Heilung einer Gonorrhöe unbedingt eine einwandfreie negative Komplementbindungsreaktion. THORN empfiehlt, daß dieses diagnostische Hilfsmittel auch vor der Eheschließung bei beiden Partnern angewandt werde.

Das Komplementbindungsverfahren wird zur Unterscheidung der Polyarthritus rheumatica von der gonorrhöischen Gelenkentzündung als Ergänzung der fachärztlichen Untersuchung der Genitalorgane immer mehr angewandt.

HOLLBÖLL benutzte bei 230 Patienten mit Gelenkentzündungen jeglicher Art die Komplementbindungsreaktion. Er fand dies Verfahren in *allen Fällen mit gonorrhöischer Arthritis positiv*, während bei etwa 200 anderen Gelenkleiden nur 4 schwache oder zweifelhafte Reaktionen beobachtet wurden. Die Reaktion kann während der ersten Krankheitstage negativ bleiben, sie wird erst zu Anfang der 2. Woche positiv. Bei 4 Kranken, die früher eine gonorrhöische Arthritis gehabt hatten und alsdann chronische Gelenkerscheinungen aufwiesen, war die Reaktion nach 5—7 Jahren noch positiv.

CHIALE hat unter Anwendung von Compligon vergleichende Untersuchungen über die Brauchbarkeit der Komplementbindungsreaktionen, der MÜLLERSchen Ballungsreaktion und einer anderen Flockungsreaktion angestellt. Dabei haben sich die beiden *Flockungsreaktionen als wesentlich empfindlicher* als die Komplementbindungsreaktionen erwiesen. Besonders die MÜLLER-Ballungsreaktion zeigte trotz erhaltener Spezifität außerordentliche Empfindlichkeit. Sie wird viel schneller positiv als die anderen Reaktionen, hält sich bei chronischem Verlauf der Erkrankung trotz spärlicher klinischer Zeichen positiv und verschwindet schneller nach Abklingen der Krankheitserscheinungen.

Die weibliche Gonorrhöe wird häufig nicht erkannt. Als Grund für diesen Irrtum wird angegeben: 1. die Gleichgültigkeit der Frauen gegenüber dem Weißfluß und gegenüber leichten Beschwerden beim Wasserlassen; 2. die Mannigfaltigkeit derjenigen Veränderungen am Gebärmutterhals, die einen Weißfluß verursachen können; 3. die schwere Zugänglichkeit der Beckenorgane; 4. die Auffassung der Ärzte, daß Weißfluß meist durch Cervixrisse hervorgerufen wird und daß starke Blutungen immer die Folge einer falschen Lage der Gebärmutter sind; 5. die Neigung der Ärzte, die chirurgischen Komplikationen der Gonorrhöe als selbständige Leiden aufzufassen und die allgemeine Infektion des Urogenitaltractus zu übersehen; 6. die Auffassung, daß die weibliche Gonorrhöe sich nur bei Prostituierten finde, während etwa die Hälfte der Infektionen bei verheirateten Frauen und jungen Mädchen festgestellt wird¹.

2. Kindergonorrhöe.

Die bei der Kindergonorrhöe auftretenden diagnostischen Schwierigkeiten sind bisher vielfach unterschätzt worden. Die kindliche Gonorrhöe ist in erster Linie eine Erkrankung der Mädchen. Jedoch sind Geschlechtskrankheiten bei Berufsschülern und höheren Schülern häufiger als man annimmt. Die Zahl der Erkrankungen der Kinder ist naturgemäß abhängig von der Häufigkeit der Erkrankungen der Erwachsenen. Die Diagnose der Gonorrhöe sollte nach Untersuchungen aus dem Berliner Hauptgesundheitsamt nur mit großer *Vorsicht* gestellt werden, da sich in dem Genitaltractus mitunter auch unspezifische

¹ The clinical diagnosis of gonorrhea in the adult female. New England J. Med. Boston 1935, 212, 823.

gonokokkenähnliche Erreger finden. Ohne *Kulturverfahren* darf die Diagnose eines kindlichen Scheidentrippers nur ausnahmsweise gestellt werden; das geht aus Untersuchungen von CLAUBERG¹ hervor. Gonokokkenähnliche, gramnegative Kokken sind in der kindlichen Scheide so häufig, daß auch erfahrene Untersucher oft irregeführt werden. Das mikroskopische Präparat genügt deshalb nur, wenn es sich um typische, gramnegative kapselfreie Semmelkokken handelt von durchweg gleicher Größe und Färbbarkeit, die intracellulär liegen. Außerdem dürfen andere Mikroorganismen nicht vorhanden sein oder müssen zum mindesten stark zurücktreten. Bei Anwendung des Kulturverfahrens zeigt sich, daß der kindliche Scheidentripper verhältnismäßig selten ist.

In *Amsterdam* wurden Untersuchungen über Färbung und Variabilität der Gonokokken und kulturelle Untersuchungen bei Kranken vorgenommen. Dabei bewährte sich die GRAMSche Färbung nach VAN LOGHEM. Das Kulturverfahren leistete mehr als die mikroskopische Untersuchung der Abstriche. Zur kulturellen Isolierung eignet sich Ascites-LEVINTHAL-Agar und Blutwasser-Agar. Der Gonococcus ändert sich auch unter ungünstigen Lebensbedingungen gegenüber der GRAM-Färbung nicht, obgleich unter Umständen Entartungsformen auftreten. *Die weitaus größte Mehrzahl der Scheidenkatarrhe bei Kindern ist nichtgonorrhöischer Natur* (24 positive Fälle gegenüber 133 negativen). Die Mehrzahl der früher in der Vulvovaginitis-Abteilung in Amsterdam abgesonderten Kinder bleibt heute in der Familie.

Unter den mit Gonorrhöe infizierten kleinen Mädchen zeigen nach RIDLER 16% Rückfälle meist innerhalb des ersten Jahres, 2% nach 2—4 Jahren. Der Rest blieb während einer 5jährigen Beobachtungszeit frei von Rückfällen. Der seelische Eindruck langdauernder Beobachtung und regelmäßiger Untersuchungen ist für das Kind nicht gleichgültig.

Gegenstand mehrerer wissenschaftlicher Arbeiten sind die Maßnahmen, die zur Verhütung des kindlichen Trippers anzuwenden sind:

Auf Grund von 47 Fällen von Gonorrhöe bei Neugeborenen meint VILÉN (Stockholm), daß die Gonorrhöe bei neugeborenen Mädchen nicht so selten sei, wie man bisher geglaubt hat. Zumeist wird sie erst nach 2—3 Wochen, oftmals auch viel später festgestellt. Sie braucht eine lange Behandlung und kann beim Hinzutreten von Komplikationen zum Tode führen. Es ergibt sich daraus die Notwendigkeit, bei jeder Geburt prophylaktische Vorsichtsmaßnahmen zu treffen. Zusatz von Kaliumpermanganat zum ersten Bad und Waschung der geöffneten Vulva des Kindes, Einträufelung einiger Tropfen der 2%igen Silbernitratlösung.

MEISEL verlangt, daß *Kindermädchen wie auch die Angestellten in Kinderanstalten periodisch ärztlich untersucht werden*. Er empfiehlt, in gleicher Weise die Kinder der Volks- und Berufsschulen von Zeit zu Zeit zu untersuchen und eine *regelmäßige Aufsicht über die Abtritte* und deren Desinfektion durchzuführen. Dasselbe soll für die Kinder in den Krippen, Kindergärten, Kinderheimen usw. gelten. Für gonorrhöekranke kleine Mädchen sei für den Fall, daß sie nicht ambulant behandelt werden können, eine besondere stationäre Abteilung einzurichten. Hier ist wegen der langen Dauer des Fernbleibens aus der Schule ein Sonderunterricht notwendig.

¹ CLAUBERG: Dtsch. med. Wschr. 1930 I, 524.

In einer italienischen Anstalt für tuberkulöse Kinder brachen zwei Epidemien von Gonorrhöe aus, die in der ersten Gruppe 52, in der zweiten 74 Kinder (im ganzen 93 Knaben und 33 Mädchen) im Alter von 5—13 Jahren umfaßten. Der Ansteckungsstoff war durch 2 Mädchen eingeschleppt, die früher an Tripper behandelt, aber nicht völlig geheilt waren. Die Übertragung auf die gesunden Kinder war durch die gemeinsame Benutzung der Badeanstalt, vielleicht auch durch Nachtgeschirre oder durch die Aborte erfolgt. Als wichtigste vorbeugende Maßnahmen werden genannt: hygienische Erziehung in der Familie, sorgfältige Untersuchung (auch mikroskopisch) aller in den Anstalten aufzunehmenden Kinder, regelmäßige Kontrolle, Absonderung der krankheitsverdächtigen und Fahndung auf Keimträger.

Zur Ermittlung der Kindergonorrhöe ist die Leibwäsche der Kinder auf Ausflußflecken zu beobachten. Bei Verdacht werden Scheidenabstriche von einer besonders vorgebildeten Schwester gemacht. Nur ausnahmsweise gelingt die Ermittlung der häuslichen Infektionsquellen. Die Vornahme von Scheidenabstrichen bei *allen* Kindern vor der Verschickung ist unzweckmäßig (seelische Beunruhigung der Kinder, geringer praktischer Nutzen). Nur Fälle mit stürmischen Erscheinungen würden hierbei entdeckt, die weitaus häufigeren chronischen Fälle mit geringen Anzeichen werden wohl unbemerkt bleiben. Erfolgreicher erscheint die unangekündigte und *überraschende Besichtigung der Leibwäsche* der Schulkinder durch die Schulpflegerin. Empfohlen wird eine Abänderung der Sitzbretter der Aborte, um Berührung der Körperteile mit denselben zu vermeiden, sowie Aufklärung der Eltern und der Lehrer.

In den Vereinigten Staaten wurde festgestellt, daß der Tripper immer noch durch Unachtsamkeit auf Säuglinge und kleine Mädchen übertragen wird, daß aber dieser Gefahr zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt wird und dann infizierte Kinder arglos in fremde Pflege gegeben werden. 40% der in klinische Behandlung aufgenommenen Säuglinge waren nebenbei an Gonorrhöe erkrankt! Diese Tatsache wurde offensichtlich, als man grundsätzlich bei jedem neu aufgenommenen kleinen Kranken Abstriche aus der Scheide machte. Es werden folgende Maßnahmen empfohlen: Besserer Unterricht und genaue Aufklärung der Pflegerinnen, sorgfältige Untersuchung jedes neu in die Klinik aufgenommenen Kindes, Anfertigung mehrerer Abstriche von Scheide und Harnröhre, Absonderung verdächtiger Kinder. Die Pflegerin hat täglich auf Ausfluß zu achten, täglich die Badewanne zu säubern, Fieberthermometer und andere Gebrauchsgegenstände zu desinfizieren; jedes Kind ist mit eigenem Thermometer, eigener Seife und eigenem Handtuch auszustatten. Jedes Kind soll für sich allein in seinem Bett schlafen.

Zur Verhütung von derartigen Epidemien hat der *Reichsgesundheitsrat besondere Richtlinien* aufgestellt. Rundschreiben des Reichsministers des Inneren zur Verhütung der Einschleppung übertragbarer Krankheiten in Kinderheimen, vom 12. Juni 1930¹.

3. Behandlung der Gonorrhöe.

Bei der *Behandlung* der Gonorrhöe hatten einige Forscher den Eindruck, daß die Virulenz der Erreger in den letzten Jahren zugenommen hat. Dafür

¹ Reichsgesdh.bl. 1930, 566.

spricht die wachsende Zahl der Komplikationen und die Tatsache, daß die Trippererreger eine Neigung zeigen, in die tieferen Gewebe der Harnröhre einzudringen. Andererseits meint NEUWELT, daß viele Komplikationen auf Fehler bei der Behandlung beruhen, indem diese nicht zeitgerecht oder mit Übereifer vorgenommen wurde. 70% der Komplikationen seien vermeidbar. Ein vorsichtiges Abwarten und eine *therapeutische Zurückhaltung* führe innerhalb 3 Monaten zur Heilung, vorausgesetzt, daß der Kranke mit dem Arzt Hand in Hand gehe.

HOGGE spricht sogar von einer Krisis in der Gonorrhöebehandlung. Der Tripper sei eine nur oberflächliche Erkrankung und neige zur spontanen Heilung, falls der Erreger nicht durch einen schädlichen Reiz in tieferes Gewebe gedrängt werde. Er empfiehlt bei akuter Urethritis die *mildeste Behandlung* mit Balsamica, Opiaten und Bettruhe. Er wendet sich besonders gegen die JANETSche Spülung und meint, daß die Patienten oft als geheilt entlassen werden, ohne daß die Genesung nachgewiesen sei. Trotz aller Schwierigkeiten würden die zur Verfügung stehenden Behandlungsmethoden einen größeren Erfolg erzielen, wenn sie richtig angewandt würden (Frühbehandlung der Frau, Drainage, Steigerung der Abwehrkräfte).

LANGER hält es für notwendig, daß die Gonorrhöebehandlung, die immer noch die alten Wege wandelt, verbessert und daß dafür gesorgt wird, daß die Kranken so schnell wie möglich ihre Ansteckungsgefährlichkeit verlieren. Nur der *erfahrene Fachmann* sei imstande, einen Tripper so zu behandeln, daß er schnell geheilt wird. Es genüge nicht, daß die Behandlung in der gewohnheitsmäßigen Abgabe eines Rezeptes erledigt wird. Eine genaue Untersuchung der Harnröhre und ihrer Nachbarorgane, in chronischen Fällen die Anwendung instrumenteller Untersuchungen und die Beherrschung der Endoskopie seien notwendig, um die Erkrankung richtig lokalisieren und behandeln zu können.

ZIELER wirft die Frage auf, warum die Gonorrhöe dem Rückgang der Lues nicht folgt. Die Abnahme der Lues wurde durch ihre leichtere Erfassung und Erkennung, insbesondere aber durch die neue erfolgreiche Behandlung und schnelle Aufhebung der Ansteckungsfähigkeit erreicht. Dagegen wird die eine Hälfte der weiblichen Gonorrhöe nicht erfaßt, die zweite Hälfte aber ungenügend behandelt. Die Allgemeinbehandlung der Gonorrhöe sei unwirksam, da der Gonococcus ein Schleimhautparasit ist. Die Erkennung der Gonorrhöe macht keine Schwierigkeiten, wenn nur die Ärzte zu diesem Zwecke besser ausgebildet werden. Der Tripper, auch der chronische Tripper, sei in jedem Fall heilbar. „Die Heilung des Trippers ist in erster Linie eine Frage der sorgfältigen ärztlichen Technik. Die vorhandenen Heilmittel genügen vollkommen, und in kundiger Hand werden damit auch durchaus befriedigende Resultate erreicht“. Von allgemeinen Mitteln, Vaccine, Fiebermitteln sei wenig zu erwarten. ZIELER will die Ausrottung der Gonorrhöe durch eine Aufklärung der Bevölkerung erreichen. Den Schwerpunkt legt er in die Behandlung der *weiblichen Gonorrhöe*.

Nach CHWALLA ist die latente Gonorrhöe beim Manne häufiger als man annimmt. Der Grund dafür liegt in dem Umstand, daß die Krankheit meist ambulant behandelt wird. Die Gonorrhöe der hinteren Harnröhre sollte jedoch als eine *allgemeine Erkrankung* angesehen werden, die *Bettruhe* verlangt, solange dies nicht beachtet wird, könne in der Behandlung kein Fortschritt erzielt

werden. Auch v. PEZOLD betonte, daß die Behandlungserfolge der Gonorrhöe noch unbefriedigend sind. Er wies darauf hin, daß in Frankreich neben einigen Silbersalzen andere Mittel eine große Rolle spielen, wie Kaliumpermanganat, Oxycyanat, Resorcin, Zink, Ichthol, Kupfer und Teer. Dabei werden für die Häufigkeit der Komplikationen auffallend geringe Ziffern angegeben. In Deutschland traten ferner zwei andere Praktiker für die Einschränkung der Silbersalze ein. LOEB empfiehlt die Spritzenbehandlung mit Hydrargyrum oxycyanatum 0,03 und Kalium permanganatum 0,06 auf Aq. dest. 200,0, ZINSSER $\frac{1}{3}$ %iges Zincum sulfocarbolicum.

Zu der allgemein üblichen Lokalbehandlung der Gonorrhöe haben KADISCH und SCHLOCKERMANN *Rivanol* benutzt. Sie kommen zu dem Ergebnis, daß mit diesem Präparat der Tripper bei Männern und Frauen zu heilen ist. Man wendet das Mittel in einer Lösung von 1:1000 an. Eine Kombination mit Albargin (abwechselnd) ist möglich. Es tritt ungefähr in der Hälfte der Fälle schlagartig ein Verschwinden der Gonokokken ein, die jedoch nach einiger Zeit wieder auftreten können. — POLLAND empfiehlt zur Lokalbehandlung *Transargan*. Bei frischen Fällen wird 3 Tage lang eine 0,25%ige Lösung 5—6mal täglich eingespritzt und muß mindestens 5 Minuten einwirken, dann werden die Behandlungen mit 3—4 Einspritzungen täglich fortgesetzt, im ganzen etwa 2—3 Wochen hindurch. Die Wirkung des Transargans kann durch gewisse Zusätze unterstützt werden. Es wird zur Schleimlösung empfohlen: Transargan 0,2—0,6 Natr. bicarb. 0,4, Aq. dest. ad 200. Diese alkalische Silberlösung wirkt außerdem stärker bactericid als eine neutrale. Um eine adstringierende Wirkung ausüben zu können, empfiehlt es sich, das Natr. bicarb. durch Natr. chlorat. 0,4 und Zincum sulf. 0,2—0,4 zu ersetzen. Bei chronischen Fällen kommt Transargan auch in Lösungen bis zu 1% in Betracht. SAMBERGER empfiehlt die Behandlung der Gonorrhöe mit homöopathischen Jodgaben (Jod 0,1; Kal. jod. 1,0, Aq. dest. 10,0 tägl. 2 Tropfen). Die Erfolge seien besonders bei der Gelenkentzündung gut.

4. Chemotherapie bei der Gonorrhöe.

Vielfach versucht man die Lokalbehandlung der Gonorrhöe zu verlassen oder einzuschränken und von der *Blutbahn aus eine Allgemeinbehandlung* einzuleiten.

BOURGOIS hatte bei gonorrhöischer Urethritis und bei ihren Komplikationen gute Erfolge mit *intravenösen Einspritzungen von Quecksilbercyanid*. Dieses Präparat wird mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt (1:200), um die Reizwirkung auf die Gefäßwände herabzumindern. Die Dosis ist 0,005 g am ersten Tage und 0,01 g am folgenden. Beachtenswerte Ergebnisse wurden bei Nebenhodenentzündung erzielt. Bei Urethritis nahm der Ausfluß ab, der Urin wurde klar, die Harnentleerung weniger schmerzhaft. Die Erfolge waren auch bei gonorrhöischem Rheumatismus ermutigend. Die *Chemotherapie* bei Gonorrhöe behandelt auch BARBELLION auf Grund seiner Erfahrung in dem Pariser Krankenhaus Necker. Die Ergebnisse sind folgende: Im Anfangsstadium der akuten Gonorrhöe sind die Erfolge weniger günstig. Denn nach 14tägiger Behandlung (18—20 Einspritzungen zu je 5 ccm 2% *Gonacrin*-Lösung) wurden 75—80% Mißerfolge erzielt. Die Kranken hatten noch einen Gonokokken enthaltenden Ausfluß. Im Gegensatz hierzu gelangten gewisse Fälle nach 10—15 Einspritzungen zur Heilung. Diese Erfolge, die in 15% zu verzeichnen waren,

verdienen eine besondere Beachtung. Die Chemotherapie besitzt eine sedative und heilende Wirkung auf eine ganz frische Gonorrhöe, hauptsächlich der hinteren Harnröhre. Andererseits vermeidet sie die Gefahren, die mit unsachgemäßen Spülungen verbunden sind. Zur Verstärkung der therapeutischen Wirkung des Gonacrins wurde damit die innerliche Verabfolgung von Santelöl und Methylenblau in folgender Weise verbunden: Gonacrin wöchentlich 2—3mal Einspritzungen einer 2%igen Lösung, Santalol täglich 9—10 Kapseln zu je 0,2 g innerlich (z. B. in Form von Eumictin) oder Methylenblau, täglich 4 Pillen zu je 0,02 g. Diese *kombinierte Chemotherapie* ist wirksamer als jede einzelne ihrer Bestandteile. Eine Anzahl Fälle wurde allein mittels dieses Verfahrens innerhalb 25 Tagen geheilt (7—10 Einspritzungen von Gonacrin). Sein Vorteil ist deutlich bei heftigem Tripper, insbesondere bei Entzündung der hinteren Harnröhre, die mit Schmerzen und Bluterguß nach der Harnentleerung einhergeht. Die Beschwerden hören sehr bald auf, der Ausfluß läßt nach, die zweite Harnprobe wird klarer, Komplikationen bleiben aus. Das gefährliche Stadium der Krankheit wird ohne Schmerzen und ohne jene verhängnisvolle mechanische Reizung der Harnröhre überwunden. Der Kranke erscheint alsdann wöchentlich 2—3mal, um seine Einspritzung mit Gonacrin zu erhalten und wird dabei überwacht. Sollte nach Überwindung des schwierigen Stadiums die Chemotherapie sich als unzulänglich erweisen, so werden große Spülungen vorgenommen, die sich alsdann ohne besondere Gefahr gegen die bereits gemilderte Gonorrhöe richten.

5. Vaccinebehandlung der Gonorrhöe.

Nach den neueren Forschungen ist die Hartnäckigkeit der chronisch-gonorrhöischen Entzündungsprozesses nicht nur durch die Gonokokken, sondern vor allem auch durch *Begleitbakterien* (Staphylo-Streptokokken und *Bacterium coli*) bedingt. Diese Keime leben in Symbiose mit den echten Gonokokken und begünstigen das Fortbestehen der Entzündung. Eine in Italien vorgenommene Untersuchung akuter Fälle ergab Gonokokken in 45%, Enterokokken in 25%, Staphylokokken in 11%, Pseudo-Diphtheriebacillen in 18%, Colibacillen in 5%, Streptokokken in 2% und sonstige Kokken in 6%. In chronischen Fällen wurden Gonokokken in nur 7% gefunden, während sekundäre Bakterien sehr zahlreich waren. Daher benutzt GIANNINO DE CESARE bei der Behandlung der Gonorrhöe eine als Mixogen bezeichnete *Mischvaccine*. Dieser Impfstoff enthält Gonokokken, Colibacillen, Streptokokken und Staphylokokken. Es wurden damit 61 Fälle behandelt, nämlich 9 Fälle von akuter Gonorrhöe der vorderen Harnröhre, 6 Fälle derjenigen der ganzen Harnröhre, 34 von chronischer gonorrhöischer Urethritis, 7 von Nebenhodenentzündung, 2 von Samenblasentzündung und 3 von Tripperrheumatismus. Die Behandlung war in allen Fällen erfolgreich. Bei den akuten Fällen wurde auch Protargol angewandt, bei den chronischen Silbernitratlösung.

BUCURA verwendet Blenovaccine, die in 1 ccm 3000 Millionen Gonokokken enthält, bei den chronischen Erkrankungen, die durch Wundkeime bedingt sind. Es scheint aber, daß die Gonokokkenvaccine durch die Mischvaccine unwirksam gemacht wird. Es werden die weniger virulenten Gonokokken durch die giftigeren Wundkeime schon *in vitro* ungünstig beeinflusst. Dies dürfte auch im lebenden Körper der Fall sein, da die Gonorrhöe bei Mischinfektionen

schwerer ausheilt als bei einer bakteriologisch reinen Gonorrhöe. Mischinfektionen werden derart behandelt, daß entweder abwechselnd Blenovaccine und Mischvaccine gegeben wird, oder gleichzeitig an verschiedenen Körperteilen oder zugleich in derselben Spritze oder schließlich derart, daß man vorerst die eine Erkrankung, dann die andere mit den entsprechenden Vaccinen zur Ausheilung bringt.

LUTTENBERGER hat an einem großen Material die Brauchbarkeit des *Complignons* für klinische Zwecke nachgeprüft. Complignon wird aus flüssigen Gonokokkenculturen als lösliches Gonotoxin *ohne die Gonokokkenleiber* gewonnen. Dieser bakterienfreie Impfstoff soll den bisher üblichen Vaccinen überlegen sein. Ganz besonders habe sich das Complignon bei der Behandlung der weiblichen Adnexerkrankungen bewährt, beim Manne nicht nur bei der Nebenhodenentzündung, sondern auch bei der Prostatitis. Günstig ist der Erfolg bei den gonorrhöischen Gelenkerkrankungen. Auch für Provokationszwecke sei das Complignon zu empfehlen. Neben der Vaccinierung muß eine Lokalbehandlung einhergehen.

Die Komplikation einer Gelenkentzündung wurde mit 1,12% der Tripperfälle beobachtet. Als Ursache gibt WIEDMANN eine zu intensive Behandlung an. Er empfiehlt die örtliche oder allgemeine Vaccinebehandlung, Biersche Stauung, Heißluftbehandlung und Diathermie.

6. Lebende Gonokokken als Heilmittel.

LOESER¹ hat in mehrjähriger Arbeit nachgewiesen, daß durch Einspritzung *lebender Gonokokken* Adnexgonorrhöe in etwa 75% der Fälle geheilt wird, und zwar fast immer durch eine einzige Einspritzung. Schädlich sind solche Einspritzungen nicht, es tritt nur eine geringe, rasch vorübergehende Entzündung an dem Orte des Einstichs auf.

FRIEBÖS berichtet über seine Erfahrungen bei der Behandlung der Gonorrhöe mit lebenden Gonokokken. Die Injektionen sind subcutan, fächerförmig verteilt am Oberarm gemacht worden. Es wurden 5 frische Gonokokkenculturen in 5 ccm Ascitesbouillon aufgeschwemmt und davon dem Kranken $\frac{1}{2}$ —1 ccm eingespritzt. In dieser Weise wurden 132 abgeschlossene Fälle und 25 noch in Behandlung befindliche behandelt. Die Kranken erhielten 1—2, anfangs vereinzelt bis 4 Einspritzungen in Abständen von 8—10 Tagen. Es handelte sich meist um längerdauernde Gonorrhöefälle mit *Komplikationen*, die bereits nach anderen Verfahren behandelt, nicht heilen wollten. An der Injektionsstelle entstanden entzündlich gerötete Herdreaktionen, es trat meist vermehrter Ausfluß mit reichlichen Gonokokken auf. Als Allgemeinsymptome zeigten sich leichtes Unbehagen, geringe Kopfschmerzen, entzündliche Schwellung an der Stelle der Einspritzung mit stärkerer Infiltration. Bei 10 Fällen kam es zu eitrigen Einschmelzungen, die nach Öffnung rasch heilten. In diesen Abscessen waren mikroskopisch und kulturell stets Gonokokken nachweisbar. FRIEBÖS nimmt bei der Verwendung der Lebendvaccine rund 70% Heilungen an. An erster Stelle stehen akut gonorrhöische *Gelenkentzündungen*, die schon nach 1—2 Tagen nach der Injektion eine erhebliche Abnahme der Schwellung und Schmerzhaftigkeit zeigen. Die Anwendung der Lebendvaccine leistet mehr als die

¹ LOESER: Med. Klin. 1928 I, 965.

Methoden mit abgetöteten Impfstoffen oder anderen lebenden Bakterien. Daher kann man die Frage, ob man berechtigt ist, die Gonorrhöe des Menschen mit Gonokokken-Lebendvaccine zu behandeln, mit „Ja“ beantworten.

7. Vacciniertes Serum.

LINSER berichtet über seine Erfahrungen mit *vacciniertem Serum*. Das Vorgehen besteht zunächst darin, daß man Gesunde mit dem Krankheitserreger (in Form einer inaktiven Vaccine) in steigenden Gaben impft. Nach 3—4 Wochen wird von diesen Personen eine reichliche Menge Blutserum gewonnen (mindestens 100 ccm). Dieses wird alsdann demselben Kranken intravenös zugeführt, aus dem der Erreger zur Herstellung gezüchtet worden war. Bei Anwendung dieses Verfahrens wurden günstige Erfolge bei Gonokokkensepsis und Nebenhodentzündung erreicht. Man muß annehmen, daß die Antikörper des Blutes auf diese Weise intensiv an den Erkrankungsort herangebracht werden.

8. Gonorrhöe des Nervensystems.

Es ist seit langem bekannt, daß die Gonorrhöe das *Nervensystem* in Mitleidenschaft zieht. Vor etwa 100 Jahren veröffentlichte HOME einen Fall von Ischias infolge von Gonorrhöe. Seither haben verschiedene Autoren über Fälle von Neuralgie, Paraplegie und Hemiplegie gonorrhöischen Ursprungs berichtet. Mikroskopische Untersuchungen zeigten eine Myelitis, die hauptsächlich im Rücken- und Lendenteil ihren Sitz hat. Trotz dieses Nachweises anatomischer Veränderungen glaubten manche Forscher, daß die nervösen Störungen bei Gonorrhöe durch *Reflexe* von den Geschlechtsorganen aus verursacht werden. Neuerdings geht die Auffassung dahin, daß sie durch die Wirkung *gonorrhöischer Toxine* auf das Nervensystem entstehen. MOLTSCHANOW stellte über diese Frage Versuche an. Er injizierte Gonokokken bei Tieren und beobachtete die klinischen und anatomischen Veränderungen, die in dem zentralen und peripheren Nervensystem auftreten. Die klinischen Erfahrungen zeigten, daß in 10% der Trippererkrankungen des Nervensystems beteiligt ist. In der Hälfte dieser Fälle ist ein erblicher Einfluß vorhanden (Alkoholismus bei den Eltern, nervöse oder seelische Erkrankungen oder auch angeborene Syphilis). In den meisten Fällen bestand eine chronische Urethritis, Entzündung der Prostata, der Samenblasen oder der Nebenhoden. Gonokokken waren in der Hälfte der Fälle nicht nachweisbar. Die Dauer des Trippers schwankte zwischen 3 Tagen und 10 Jahren. Einige Kranke litten an Magenerscheinungen. Die Behandlung der gonorrhöischen Prostataentzündung brachte eine subjektive und objektive Besserung. In einigen Fällen bestanden eine seelische Reizbarkeit, Neigung zur Hypochondrie und gewisse Angstzustände. Falls echte organische Veränderungen im Nervengewebe diese gonorrhöische Neurose verursachen, sind es wahrscheinlich die subcorticalen Zentren, die besonders beteiligt sind. Die Abnahme der Arbeitsfähigkeit infolge eines solchen Leidens bedeutet einen erheblichen wirtschaftlichen Verlust. Die erfahrenen Praktiker kennen die gonorrhöischen Neurosen, denn diese Kranken sind sehr reizbar und haben, wie erwähnt, eine Neigung zu seelischen Depressionen. Sie sind aber leicht zu beeinflussen. Von der Suggestion ist bei der Behandlung der Urethra und Prostata zwecks Hebung des seelischen Befindens mit Vorteil Gebrauch zu machen.

9. Zusammenfassung der Gonorrhöebehandlung.

Im Hinblick auf die Schwierigkeiten einer sorgfältigen Gonorrhöebehandlung sei hier als *Zusammenfassung* ein *ärztliches Merkblatt der American Social Hygiene Association* für die Diagnose sowie Behandlung der akuten und chronischen Gonorrhöe beim Manne wiedergegeben (bearbeitet von Dr. EDW. L. KEYES).

Die Erkennung der akuten Gonorrhöe beim Manne. Die erste Gonorrhöe ist immer die erste Infektionskrankheit. Spätere Anfälle können mild sein. Eine nichtgonorrhöische Urethritis ist oft viel hartnäckiger als eine Gonorrhöe. Ein Schanker in der Harnröhre verursacht einen eitrigen Ausfluß. Nur im Anfang der Krankheit liefern Ausstrichpräparate den Nachweis des Vorhandenseins oder der Abwesenheit von Gonokokken. Der Beweis ist aber nicht sicher. Ausstrichpräparate sind wertvoll, um den Verlauf der Krankheit von einem Tag zum andern zu beobachten.

Falls in diesen Präparaten keine GRAM-negative, in den Zellen gelagerte Diplokokken gefunden werden, können solche in der Harnröhre oder Prostata dennoch vorhanden sein. Wenn GRAM-negative intracelluläre Diplokokken gesehen werden, können es auch Staphylokokken oder andere Bakterien sein.

Die Behandlung der akuten Gonorrhöe beim Manne. Jede Behandlung, die Schmerzen hervorruft, ist schädlich. Beseitige daher den Schmerz nicht durch örtliche Betäubung. Wenn die Erscheinungen bei örtlicher Behandlung nicht rasch zurückgehen, sollte sie unterbrochen werden. Die Art der angewandten Einspritzung ist von geringerer Bedeutung als das Verständnis, mit dem sie ausgeführt wird. Der Mann „hinter der Flinte“ ist wichtiger als die darin befindliche Lösung. Wenn die Entzündung ihre Höhe erreicht hat, verursacht die örtliche Behandlung nur eine Verschlimmerung. Wenn eine örtliche Behandlung erfolglos ist, ändere sie nicht, alle anderen Behandlungsverfahren werden dann gleichfalls fehlschlagen. Kulturen sind wichtige Proben beim Abschluß der Behandlung. Der beste Nährboden für eine Gonokokkenkultur ist die Harnröhre des Kranken selbst. Eine akute Entzündung der hinteren Harnröhre beruht auf einer akuten Prostatitis. Sie ist die Quelle von vielen schweren Veränderungen in der Prostata und zugleich der Anlaß für eine Allgemeininfektion. Örtliche Behandlung kann einen Absceß hervorrufen.

Behandlung der akuten Gonorrhöe in ihrem abnehmenden Stadium. In dem abnehmenden Stadium hat der Arzt eine besondere Gelegenheit, den Kranken zu schädigen. Das ungemessene Hantieren mit Instrumenten verursacht mehr chronische Gonorrhöen als der Gonococcus selbst. Führe kein Instrument in die Harnröhren ein, ausgenommen einen Katheter aus Weichgummi. Unsere Urgroßväter kamen ohne örtliche Behandlung aus. Versuche alle die neuen synthetischen Gonorrhöheilmittel; du wirst von ihrer Wirksamkeit überrascht sein. Antiseptica sind nur zur Bekämpfung der mildesten Infektion brauchbar. Je länger die Infektion zurückliegt, um so mehr Nutzen gewähren die adstringierenden Mittel (Zink, übermangansaures Kali, Silbersalze). Die Gonorrhöe wird chronisch, wenn akut entzündete Schleimdrüsen, anstatt zu heilen, infolge Infiltration ihrer Mündung nur ungenügend den Eiter entleeren.

Behandlung der Nebenhodenentzündung. Der Kranke muß das Bett hüten. Der schmerzhafteste Hoden bedarf ebenso wie ein krankes Gelenk der Ruhigstellung. Eine Heftpflasterbrücke über den Oberschenkel ermöglicht keine Ruhigstellung. Örtliche Anwendungen auf das Scrotum sind von geringem Wert. Eis betäubt den Schmerz. Wenn Ruhigstellung die Erscheinungen nicht bessert, bedarf es eines operativen Eingriffs.

Das Auffinden von Gonokokken bei chronischer Gonorrhöe. Das mikroskopische Präparat ist trügerisch. Die Komplementablenkung ist nicht maßgebend, es sei denn, daß eine heftige Infektion vorliegt (Blase, Prostata, Gelenk).

Eine positive Reinkultur ist der einzige Beweis für das Vorhandensein von Gonokokken.

Der beste Nährboden für eine Züchtung von Gonokokken ist die eigene Harnröhre des Kranken.

Das sanfte Passieren einer Sonde überwindet infiltrierte Stellen, die Gonokokken enthalten. Dies bedeutet eine erkennbare gonorrhöische Urethritis. Sie kann durch örtliche Immunität und unmittelbare Antisepsis bekämpft werden.

Der Kranke wird sich ein eigenes Urteil bezüglich der Tüchtigkeit seines Arztes bilden, wenn dieser Gonokokken nachweisen will, während der klinische Verlauf ihre Anwesenheit

bereits erkennen läßt. Wenn die Gonokokken verschwunden sind, sinkt die Infektion herab zu einem milden Katarrh, der nur durch sexuelle Reize der Prostata und Samenblase gesteigert wird. Die Komplementablenkung ermöglicht die Diagnose bezüglich der Prostata und Samenblase. Die Sonde läßt Veränderungen in der vorderen Harnröhre wahrnehmen.

Der Nachweis von Veränderungen in der Harnröhre bei chronischer Gonorrhöe. Der eitrige Ausfluß bedeutet eine Veränderung an der Oberfläche der Harnröhre. Eiter in der Absonderung der Prostata kann nur im Mikroskop erkannt werden. Ohne Massage kann eine Entzündung der Prostata und Samenblasen nicht nachgewiesen werden. Die Veränderungen in der vorderen Harnröhre bestehen in Infiltraten. Sie sind durch die mit einem Bulbus versehene Sonde erkennbar.

Der Eitertropfen am Morgen ist meist auf eine Erkrankung der vorderen Harnröhre zurückzuführen. Benutze die 28-F. Bulbussonde, um ein Infiltrat festzustellen. Der Meatus ist rasch zu passieren. Das Urethroskop läßt Veränderungen in der vorderen Harnröhre erkennen, gibt aber selten eine Hilfe bei der Behandlung. Das Urethroskop läßt Veränderungen in der hinteren Harnröhre erkennen und ist oft bei ihrer Behandlung nötig.

Die Behandlung der chronischen gonorrhöischen Urethritis beim Manne. Sie hatte im amerikanischen Heer gute Erfolge. Hier war die sexuelle Gesundheitsführung gut. Die allgemein hygienischen Verhältnisse waren günstiger. Die Ärzte hatten keine Zeit, viel herumzutasten. Vor Beginn der Behandlung einer chronischen Gonorrhöe überlege was du erwarten kannst. Die Gonokokken verschwinden von selbst innerhalb eines Jahres.

Eine Prostata, die in ihrer Absonderung Eiter aufweist, wird später wahrscheinlich immer Eiterzellen abgeben. Die Vorhersage der Prostatitis ist mehr von der sexuellen Hygiene als von der Massage abhängig.

Die Samenblasen verhalten sich wie die Prostata.

Infiltrate der vorderen Harnröhre verschwinden bei sanfter Erweiterung, es sei denn, daß eine eigentliche Narbenbildung vorhanden ist. Der Gonococcus wird oft durch Geduld und gesundheitlich einwandfreie Lebensführung zum Verschwinden gebracht.

Der örtliche Angriff auf die Gonokokken muß über die Oberfläche der Schleimhaut hinausgehen.

Massage reicht unter die Schleimhaut.

Die Sonde dient zur Massage der vorderen Harnröhre. Nicht einer unter Fünfen hat eine genügend sanfte Hand, um die Sonde mit Nutzen anzuwenden. Wenn ihr Patient eine Nebenhodenentzündung bekommt, haben sie sich selbst Vorwürfe zu machen.

Die Kunst beim Einführen der Sonde liegt daran, eine Verletzung zu vermeiden. Druck und Eile sind gefährlich.

Die Behandlung der gonorrhöischen Striktur. Die Einführung eines Instrumentes, das bei einer Striktur eine Blutung veranlaßt, vermehrt die Narbenbildung. Frische Strikturen können erweitert werden. Alte Verengerungen der vorderen Harnröhre können nicht erweitert werden. Nur derjenige Teil der Verengung, der von einem Ödem und von zelligem Exsudat gebildet wird, kann absorbiert werden.

Nur sanfte Dilatationsmassage kann dies erreichen. Eine Narbe bleibt dauernd. Die narbige Striktur im Bulbus ist gewöhnlich so weit, daß ein Einschnitt nicht nötig ist. Die Narbe in der Pars pendula erfordert in der Regel einen Einschnitt. 3 Monate nach der Urethrotomie der Pars pendula ist die Striktur völlig zu erweitern. 1 Jahr später soll eine mit einem Bulbus versehene Sonde keine erneute Verengung nachweisen lassen.

Bei dem Neger ist dies nicht leicht zu erreichen. Strikturen im Bulbus der Harnröhre bedürfen einer ständigen Erweiterung. Strikturen sind vermeidbar. Sie bedeuten Narben.

10. Gonorrhöische Augenentzündung der Neugeborenen.

Über Fortschritte auf dem Gebiete der Bekämpfung der *gonorrhöischen Augenentzündung der Neugeborenen* ist folgendes zu berichten: Um Schädigungen bei der vorbeugenden Behandlung zu vermeiden, hat das *Reichsgesundheitsamt* die Anwendung von Silberlösungen in *Ampullen* empfohlen und hierfür folgende *Richtlinien* aufgestellt¹: Die Silbersalzlösung soll die vorgeschriebene

¹ Reichsgesdh.bl. 1932, 416.

Konzentration haben. Diese ist zur Verhütung jedes Irrtums auf der Packung anzugeben. Die Stärke ist so zu wählen, daß ein gewisser Spielraum bei der Anwendung (1—2 Tropfen) zugelassen werden kann; dies ist bei der Konzentration von 1% der Fall. Als Silbersalz sollte das salpetersaure oder essigsäure Salz Verwendung finden. Die Beschaffenheit des Glases der Ampullen muß derartig sein, daß die Gewähr der Haltbarkeit und Unveränderlichkeit des Inhaltes gegeben ist. Die Tropfen müssen beim Einträufeln genau reguliert werden können. Bei der Verwendung der Ampullen muß eine Schädigung (Glassplitter) ausgeschlossen sein. Für jedes Auge ist eine besondere Ampulle zu benutzen. Gebrauchte und beschädigte Ampullen sind sofort zu vernichten.

Die CREDÉsche Prophylaxe der gonorrhöischen Augenentzündung erwies sich nach LEHRFELD (Philadelphia), an einem Material von 2800 Geburtsfällen und 2000 Fällen von Ophthalmia neonatorum als nicht genügend zuverlässig. LEHRFELD wies nach, daß eine Reihe von ganz unbehandelten Kindern unversehrt bleibt, obgleich bei den Müttern Gonokokken gefunden werden, daß aber andererseits nach CREDÉ behandelten Kinder an Ophthalmie erkranken. Er gewann die Überzeugung, daß die *einmalige* Anwendung eines noch so starken Mittels *keinen genügenden Schutz* vor einer Augenerkrankung gewährt. Empfohlen wird gründliche Spülung der Augen mit steriler *Borsäurelösung* (ungefähr 90 ccm für jedes Auge) und unmittelbar darauf Einträufelung einer 0,5%igen *Silbernitratlösung*. Diese Anwendung soll an drei aufeinander folgenden Tagen *wiederholt* werden. Am vierten und den folgenden Tagen Waschungen der Augen mit steriler Borsäurelösung. Bei klinischen Geburten ist in verdächtigen Fällen vor der Geburt eine oberflächliche Desinfektion der Geburtswege vorzunehmen.

Nach den Erfahrungen des St. Margarets-Hospitals in London, das als Sammelstelle für Erkrankungen an Augenentzündungen der Neugeborenen dient, wird die Höllensteinlösung ebenso wie Sublimatlösung zur vorbeugenden Behandlung abgelehnt. Jährlich werden dort Fälle eingeliefert, in denen die Hornhaut durch ungeeignete Anwendung dieser Mittel geschädigt wurde. Es wird *Acridflavinöl* oder Protragol empfohlen.

Über Erfahrungen bei der *Behandlung* der Augenblennorrhöe berichtete BEHREND auf Grund von 74 Fällen bei Neugeborenen sowie 17 Fällen bei Kindern und 32 Fällen bei Erwachsenen. Die Behandlung bestand in Ausspülung mit Kalium permanganicum, Anwendung von Arg. nitricum usw. Zur Unterstützung wurde die *Milchtherapie* angewandt. (Bei Neugeborenen mit 1—2 Einspritzungen im Zwischenraum von 48 Stunden, bei Erwachsenen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen je 10 ccm). Mehr als 4 höchstens 6 Spritzen wurden nicht gegeben. Sterilisiert wurde die Milch durch 5 Minuten langes Kochen. Je höher das Fieber, um so deutlicher war die Beeinflussung des Krankheitsbildes. Alle Ersatzpräparate waren der Milchinjektion unterlegen. Auch REDDING verwendete mit Erfolg Einspritzungen von Milch. Er benutzt bei Erwachsenen *Aolan*, bei den Kindern Kuhmilch oder Muttermilch. Diese Behandlung ist einfach sowie billig und kürzt die Krankenhausbehandlung ab.

Um die Schwierigkeiten der Gonorrhöebekämpfung in planmäßiger Weise zu überwinden und die Menschheit von dieser Geißel zu befreien, empfiehlt RIBES ein amtliches wissenschaftliches *Institut zur Erforschung der Gonorrhöe*. Er meint, eine solche Anstalt sollte nicht nur die Biologie des Gonococcus

klären, sondern auch die in Betracht kommenden anatomischen und physiologischen Verhältnisse beim Menschen ergründen. Hier gäbe es noch viele Fragen, die nicht gelöst sind. Ihre Klarstellung ist aber die Voraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung. Auch STRUVE ist der Meinung, daß Forschungsaufträge am Platze sind und daß hier eine schnelle Tat großes schaffen würde. Ein solches Gonorrhöe-Forschungsinstitut ist vor einigen Jahren in Paris durch die *Ligue de la Préservation sociale* ins Leben gerufen worden (Leiter Dr. DE MONCHY).

11. Die Gonorrhöe als Ursache der Unfruchtbarkeit.

Die eheliche Unfruchtbarkeit ist in 25% der Fälle auf eine Gonorrhöe zurückzuführen. K. F. SCHULTZE berichtet über die Erfahrungen der *Sterilisationssprechstunde* an der Universitäts-Frauenklinik Berlin. In dieser Beratungsstelle konnten insgesamt 800 unfruchtbare Ehen untersucht werden. Ein doppelseitiger Tubenverschluß fand sich bei 40% der Fälle. Der Rest verteilt sich auf die verschiedenartigsten Ursachen. Entsprechend den Ursachen wurde eine dem Einzelfall angepaßte Behandlung durchgeführt. In der ersten Gruppe war in 4% der Fälle ein Erfolg zu erzielen. Nimmt man alle Fälle zusammen, so ist der Gesamterfolg mit 20% zu veranschlagen. Nach den Erfahrungen dieser Sprechstunde ist es ratsam, *Zentralstellen zur Bekämpfung der Sterilität* einzurichten.

II. Syphilis.

1. Diagnose der Syphilis.

Klinische Diagnose. Zur Diagnose der Syphilis betont NEUMANN, daß die Lues immer mehr in der Sprechstunde des Internisten als in derjenigen des Dermatologen zu finden ist. Aber auch die Fachärzte aller anderen Gruppen werden daran denken müssen, daß viele spezifische Erkrankungen oft in larvirter Form auftreten und ganz andere Leiden vortäuschen können.

Früher glaubte man, daß alle Kranken, die an Spätfolgen der Syphilis litten, jedoch eine Ansteckung leugneten, die Wahrheit verheimlichten. Es ist jedoch jetzt offensichtlich, daß sie tatsächlich nichts von ihrer Infektion wissen; eine symptomlose Infektion kann z. B. das Ergebnis einer vorbeugenden Behandlung mit Wismut vor Entwicklung des Primäraffektes sein. Sie kann aber auch bei unbehandelten Fällen vorkommen. Diese *stumme Infektion* beim Menschen ist von großer Wichtigkeit, denn die Krankheit kann durch Personen übertragen werden, die keine manifesten Erscheinungen aufweisen.

POTTMANN beschreibt drei Fälle von Syphilis, die die Aufmerksamkeit des praktischen Arztes auf die *ungewöhnliche Lokalisation* der Syphilis lenken und sorgfältigste Untersuchung verlangen. In dem einen Fall entwickelte sich ein Schanker unter dem Polster eines Bruchbandes. Als das Geschwür auftrat, meinte der Kranke, daß es die Folge einer örtlichen Reizung sei und behandelte es mit Puder. In dem zweiten Fall bildeten sich bei einer 35jährigen Frau Geschwüre am harten Gaumen *unter der Platte eines künstlichen Gebisses*. Sie würden nicht entdeckt worden sein, wenn man das Gebiß nicht entfernt hätte. Im dritten Fall handelte es sich um eine Frau von 31 Jahren, die als Kind eine Osteomyelitis am rechten Bein durchgemacht hatte. Angeblich war sie deshalb

fünfmal operiert worden. Bei Beginn der Behandlung waren am Fuß noch Fisteln vorhanden. Druckempfindlichkeit bestand nicht. Die serologische Untersuchung war negativ, wurde aber nach Salvarsanprovokation positiv. Es wurde die Diagnose einer *syphilitischen Knochencaries* auf Grund angeborener Syphilis gestellt. Die Ergebnisse der spezifischen Behandlung waren gut.

Die Bedeutung der *zahnärztlichen* Untersuchung bei der Syphilisdiagnose hebt WILKEN (Paris) hervor. Er erinnert an die Tatsache, daß 75% der extragenitalen Anfangsgeschwüre am und im Munde ihren Sitz haben und daß der Zahnarzt in diesen Fällen zuerst imstande ist, die Krankheit zu erkennen. Wie bei jedem Primäraffekt hat man hier ein schmerzloses Geschwür mit hartem Grunde vor sich, das mit ebenfalls schmerzlosen submacillären Drüsenschwellungen verbunden ist. Schwieriger ist die Diagnose bei den Erscheinungen der sekundären Lues, den Schleimhautpapeln, die mit traumatischen Ulcerationen, Aphthen oder herpetischen Veränderungen verwechselt werden können. Es ist dabei zu beachten, daß traumatische Veränderungen meistens durch eine schlecht sitzende Prothese verursacht sind und daß sich die Schleimhautpapeln von ähnlichen Gebilden durch ihre rundliche oder ovale Form und durch ihre Opaleszenz unterscheiden lassen.

Die *Paralysis agitans* entsteht nach GUILLAIN zuweilen auf syphilitischer Grundlage. Da man diese Fälle durch spezifische Behandlung günstig beeinflussen kann, ist bei jedem PARKINSON-Kranken eine Untersuchung der Rückenmarksflüssigkeit vorzunehmen. Dies ist besonders dringend, wenn die *Paralysis agitans* in jugendlichem Alter auftritt oder wenn Erscheinungen vorhanden sind, die aus dem Rahmen der klassischen PARKINSON-Krankheit hinausgehen. Typischer Argyll-Robertson ist ein sicheres Lueszeichen, dagegen können andere Störungen der Pupillenreaktion und Veränderungen der Form der Pupillen durch Encephalitis bedingt sein.

Eine erhöhte nervöse Reizbarkeit ist bei einer großen Anzahl syphilitischer Kinder vorhanden (*syphilitische Neurasthenie*). Sie zeigt sich in Gefühlsschwankungen, Anfällen von Gereiztheit, nächtlichem Aufschreien, Neigung zu Ticks, hysterischen Erscheinungen, Frühreife und Halsstarrigkeit. Die *Besserung*, die bei der spezifischen Behandlung sich einstellt, ist die beste Bestätigung des ursächlichen Zusammenhangs. Das nervöse Verhalten kann bei den Kindern von syphilitischen Eltern *ohne klinische Erscheinungen* oder mit nur einem oder zwei verdächtigen Zeichen einhergehen, so daß der Arzt im Zweifel bleibt über die Beurteilung des Falles und über die Notwendigkeit einer antisymphilitischen Behandlung. Im allgemeinen sind aber deutliche klinische oder serologische Symptome zu verlangen und man begnüge sich nicht mit dem nervösen Zustand allein, wenn eine spezifische Behandlung in Frage kommt.

Die Mehrzahl der Fachärzte neigt der Ansicht zu, daß auch die Syphilis in der Ehe eine Sterilität hervorrufen kann. Falls die *Unfruchtbarkeit in einer Ehe*, in der der geringste Verdacht auf Syphilis vorliegt, länger als 3 Jahre besteht, ist sofortige Behandlung ratsam. Wenn keine Erscheinungen erkennbar sind, sollte man eine *Probebehandlung* einleiten. Beide Eheleute sollten behandelt werden, denn nach mehreren Jahren ist es nicht möglich zu entscheiden, bei wem ein Krankheitsherd auszuschließen ist. Die Salvarsanbehandlung ist ein Jahr lang durchzuführen. Während der Schwangerschaft ist die Behandlung fortzusetzen. In einigen Fällen ist eine ergänzende Behandlung mit Organ-

präparaten (Schilddrüse, Hypophyse, Nebenniere) angebracht. *Azoospermie* ist bei Syphilitikern nicht häufiger als bei Nichtsyphilitikern. Trotzdem ist anzunehmen, daß in gewissen Stadien eine Neigung für eine teilweise Sterilität bei Männern besteht.

BERTIN und SCHULMANN haben 110 syphilitische Ehen untersucht, von denen in 39 Fällen keine andere Ursache der Sterilität als die Syphilis gefunden wurde (18mal angeborene Syphilis und 21mal erworbene). Dabei spielt die innere Sekretion der Keimdrüsen eine nicht zu unterschätzende Rolle.

PÉRIN fand in 78 syphilitischen Ehen 25 Fälle von vollkommener Unfruchtbarkeit, d. h. 32%, während der Hundertsatz der normalen Sterilität etwa 15 betrug. Von den 25 Kranken litten 6 an angeborener und 19 an erworbener Lues.

MARCEL berichtete über einen Fall, in dem *im Laufe einer antisymphilitischen Behandlung* eine bereits 6 Jahr verheiratete Frau ihr erstes Kind bekam. Erwähnt wird auch ein anderer Fall einer 39jährigen unfruchtbaren Frau, die bereits 8 Jahre verheiratet wegen Trippers des Cervicalkanals 6 Monate in Behandlung war. Sie blieb steril, doch ihr Zustand besserte sich. Sie machte einen kräftigen Eindruck und zeigte keine Erscheinungen von Syphilis. Die Vorgeschichte ergab jedoch, daß sie von 18 Kindern das einzig überlebende war. Alle anderen waren in der Kindheit an Hirnhautentzündung oder Krämpfen gestorben. Zwei verheiratete Schwestern hatten keine Kinder. Der Vater war gestorben, die Mutter hatte einen positiven Wassermann. Die Frau wurde einer *spezifischen Behandlung* unterzogen. Nach Beendigung der Kur wurde sie schwanger. Sie wurde auch während der Schwangerschaft behandelt. Das Kind war bei der Geburt normal.

Die im Jahre 1933 in Knocke (Belgien) abgehaltene Tagung der *Internationalen Krankenhausvereinigung* hat hinsichtlich der Ermittlung latenter Fälle von Syphilis und Gonorrhöe folgende EntschlieÙung gefaÙt¹.

„Zahlreiche Kranke, die mit Gonorrhöe oder Syphilis behaftet sind (besonders im späteren oder latenten Stadium) befinden sich in den inneren, gynäkologischen und geburts-hilflichen sowie in anderen Abteilungen der Krankenhäuser. Die Beziehungen zwischen der jeweils behandelten Krankheit und der Erkrankung an Gonorrhöe oder Syphilis werden oft zweifelhaft sein. Es ist daher empfehlenswert, daß grundsätzlich in allen ungeklärten Fällen *Spezialisten* für Gonorrhöe und Syphilis zur Beratung herangezogen werden.“

Auf dem Gebiete der *serologischen Syphilisdiagnose* war die Hygieneorganisation des Völkerbundes bemüht, eine einheitliche Handhabung und Beurteilung zu erzielen. Eine Geschichte der dieser Aufgabe dienenden Laboratoriumskonferenzen gibt HARRISON. Den drei *Laboratoriumskonferenzen* in *Kopenhagen* (1923, 1928 und 1930) folgte eine solche in *Montevideo* (1930). Hier wurden 966 Sera und 200 Spinalflüssigkeiten mittels 7 verschiedener Wassermannmodifikationen und 5 Präcipitationsreaktionen untersucht. Die Reaktionen wurden zum Teil von den Entdeckern selbst ausgeführt. Die Diagnose wurde jeweils erst *nach* Ablesen der Reaktionen mitgeteilt. Als die beste Reaktion erwies sich die *KAHNSche Standardreaktion*, die vollkommen spezifisch und sehr empfindlich ist. Sie ergab nur 1% unspezifische Resultate; die besten Wa.R. waren die Modifikationen von *SORDELLI* und *MIRAVENT*, von *WYLER* sowie von *SCALTRITTI* und *CASSIGNIA*, die alle durchaus spezifisch waren, aber bei

¹ Reichsgesdh.bl. 1934, 129.

weitem nicht so empfindlich wie die genannten Fällungsreaktionen. Die MEINECKE-Klärungsreaktion war sehr empfindlich, hatte aber 2,4% unspezifische Ergebnisse. Es wurde empfohlen, immer mindestens 2 verschiedene Reaktionen zu verwenden.

Die *Schlußsätze* eines vom Hygienekomitee des Völkerbundes im Oktober 1932 genehmigten *Gesamberichtes* über diese Frage hat das Reichsgesundheitsamt mitgeteilt¹. (Ratschläge für die Serodiagnose bei Syphilis.)

Über die Indikationen und Bewertung der Untersuchung von Blutserum und Rückenmarksflüssigkeit bei Verdacht auf Syphilis und Gonorrhöe gibt SCHÖNFELD eine wertvolle Zusammenstellung.

Eine Verbesserung und einheitliche Handhabung der *Serumdiagnose der Syphilis* ist durch das *Rundschreiben des Reichsministers des Innern*, vom 17. September 1934² erzielt worden. Es wird eine amtliche „Anleitung für die Serumdiagnose der Syphilis“ gegeben. Zugleich werden neue „Vorschriften über die bei dieser Serumdiagnose zur Anwendung kommenden Extrakte und Amboceptoren“ erlassen. Zu dieser Anleitung bringt HAENDEL ausführliche Erläuterungen³.

Die *Trockenblutprobe auf Lues*, die DAHR angegeben hat, wurde von LEIPNER in 150 Untersuchungen (46 Patienten mit Lues, 104 Kontrolluntersuchungen) geprüft und mit den Ergebnissen der Wa.R., der MEINICKE-Flockungsreaktion und der MEINICKE-Klärungsreaktion verglichen. Die Reaktion, deren Technik genau beschrieben wird, fiel bei allen luisch Erkrankten, bei denen ein positiver Befund des Blutes vorlag, ebenfalls positiv aus, bei den Kontrolluntersuchungen fand sich nur in 1% der Fälle ein unspezifisches positives Ergebnis. Da die Reaktion schnell und einfach durchzuführen ist, wird sie besonders für die ambulante Praxis empfohlen. Auch MORSCHHÄUSER berichtet, daß sich die Trockenblutprobe in der Kölner Fürsorgestelle bewährt hat.

2. Behandlung der Syphilis.

Mit den Fortschritten der Medizin in den letzten 25 Jahren befassen sich anlässlich des Krönungsjubiläums des englischen Königs Georg V. mehrere Aufsätze des *British Medical Journal* (4. Mai 1935). LANGDON-BROWN gibt eine Zusammenfassung der auf dem Gebiete der inneren Medizin erzielten Erfolge und betont, daß in der Berichtsperiode die *Salvarsan-* und Wismutbehandlung der Syphilis entdeckt worden ist.

Vom allgemeinen Standpunkt ist zu erwähnen, daß die Internationale Union zur Bekämpfung der venerischen Gefahr im Jahre 1931 nach den Referaten BAYET, JEANSELME und JADASSOHN die nachstehenden 4 Leitsätze angenommen hat:

1. Falls der Kranke ansteckungsgefährlich ist, muß der Zeitraum der Ansteckungsfähigkeit durch sofortige und energische Behandlung verkürzt werden.

2. Es muß ein Rückfall der ansteckenden syphilitischen Erscheinungen durch hinreichend lange Behandlung verhindert werden.

3. Eine Übertragung der Krankheit auf die Kinder ist zu verhüten. Die ganze Familie ist unter Verwendung serologischer und klinischer Verfahren zu untersuchen.

¹ Reichsgesdh.bl. 1933, 679. — ² Reichsgesdh.bl. 1934, 1033.

³ Reichsgesdh.bl. 1934, 1045.

Nicht erst die angeborene Syphilis ist zu behandeln, die Eheleute bedürfen schon *vor der Zeugung* von Kindern der Behandlung und vor allem die Mutter während der Schwangerschaft.

4. Jeder Syphiliskranke ist vor den Spätfolgen durch eine Behandlung bis zur Beseitigung der Spirochäten zu schützen.

Vom internationalen Standpunkt ist auch auf den Bericht der *Hygieneorganisation des Völkerbundes* hinzuweisen, der als Ergebnis einer besonderen Umfrage über die in *verschiedenen Ländern angewandte Syphilisbehandlung* erstattet wurde. Das Material stammt aus 93 Kliniken von fünf Ländern (Deutschland, England, Frankreich, Dänemark, Vereinigte Staaten) und beruht auf Erfahrungen bei insgesamt 13 198 Fällen. Auf Grund dieser Berichte stellte die zu diesem Zweck eingesetzte Völkerbundskommission *Richtlinien für die Luesbehandlung auf*. Die Hygienekommission empfiehlt *Frühbehandlung*, nach Möglichkeit noch im primären, seronegativen Stadium. Bei jeder Behandlung ist sorgfältige Überwachung des Zustandes der Schleimhäute, der Haut, der Nieren und der Leber des Kranken unerlässlich. Liquoruntersuchung ist, zum mindesten vor der Entlassung aus der Behandlung, notwendig. Man soll gleich im Beginn mit *recht hohen Salvarsan-, Wismut- oder Hg-Dosen* anfangen und *die Zeiträume zwischen den Kuren kurz bemessen*, damit die Spirochäten keine Zeit zur Erholung von der Schädigung gewinnen. Für erwachsene Männer von normalem Körpergewicht, die weniger als 50 Jahre alt sind und keine Gegenanzeige darbieten, werden in der ersten wie in den folgenden Wochen Salvarsandosens von 0,4—0,5, Neosalvarsandosens von 0,6—0,75, Wismutdosen (die beinahe gänzlich unlöslichen Präparate in wässriger, die mehr löslichen in Ölsuspension) von 0,2 bis 0,24 empfohlen. In der ersten Woche wird die Neosalvarsandosens von manchen Klinikern in Halbdosen (0,3 und 0,45) verabfolgt. Bei — nichtschwangeren — Frauen werden die Dosen geringer bemessen, bei Neosalvarsan um 0,15, bei Salvarsan um 0,1. Erweist es sich als nötig, die Salvarsanmengen zu verringern, so setzt man lieber die Zahl der Einspritzungen als die Einzeldosis herab. Eine Serie soll aus 10—12 Salvarsaninjektionen bestehen. Die Salvarsan- und Wismutinjektionen werden von manchen Klinikern in der Weise verbunden, daß 2 bis 3 oder auch 4 Wismutinjektionen gegen Ende der Salvarsankur und die weiteren Wismutinjektionen während des Salvarsanintervalls und zu Beginn der nächsten Salvarsankur verabfolgt werden. Man hofft dadurch eine Beteiligung des Nervensystems zu verhüten. Für Quecksilberkuren werden Einreibungen von je 4,0 einer 50%igen Salbe (5—6 Einreibungen in der Woche) empfohlen. Intramuskuläre Einspritzungen unlöslicher Hg-Salze werden nicht befürwortet¹.

Auch im *deutschen* Schrifttum treten die Fachärzte für eine möglichst *intensive Salvarsanbehandlung* ein. Da die Tatsache feststeht, daß der Syphilitiker die erste Kur am sorgfältigsten durchhält, so ist es zur Vereinfachung der Syphilitikerüberwachung wünschenswert, daß möglichst häufig von der Sättigungskur (SCHREUS) und dem *Einkursystem* nach SPIETHOFF Gebrauch gemacht wird.

In der Berliner Medizinischen Gesellschaft (8. 3. 33) trat BESSER dafür ein, die frische Syphilis sofort in der Weise zu behandeln, daß mit *großen Salvarsandosens* begonnen wird und diese in einem Zwischenraum von nur wenigen Tagen

¹ Brit. med. J. 1935, Nr 3880, 1038.

verabfolgt werden. Ist die Wa.R. negativ geworden, so werden noch 3 Injektionen zur Sicherheit gegeben. Es war möglich, in über 90% der Fälle mittels einer *einzigsten solchen Kur* den Kranken zu heilen.

Die allgemeine Auffassung geht dahin, daß eine *ungenügende, unregelmäßige oder kurzfristige Behandlung* Bedingungen schafft, welche die frühzeitige Ansiedlung des Erregers im *Nervensystem* sowie die Entwicklung von Gewebeschädigungen begünstigen und möglicherweise den Anfang einer Tabes oder Paralyse bilden.

Bei intramuskulären Salvarsaninjektionen, die bei Säuglingen und Kleinkindern, bei schlecht ausgebildeten Venen oder bei ausgesprochener Fettleibigkeit sowie bei hochbetagten Patienten mit Herz- und Gefäßerkrankungen nicht zu umgehen sind, soll man nach RIEHL größte Vorsicht anwenden, da hier mit *Depots* in den Muskeln zu rechnen ist. Das Elektrolytengleichgewicht kann durch kochsalzarme Diät und mittels Ersatz der Na-Salze durch Ca-, Mg- und K-Salze geregelt werden. Günstig wirken auch Leberpräparate. Die gebräuchlichsten Präparate für intramuskuläre Einspritzungen sind Myosalvarsan und Solussalvarsan. Bemerkenswert ist, daß Kranke mit angioneurotischen Symptomen, bei denen man vielfach auf die Salvarsantherapie verzichten mußte, weil sie intravenöse Salvarsaninjektionen sehr schlecht vertragen, nach der intramuskulären Verabfolgung keine Komplikationen zeigen.

VOHWINKEL glaubt nach wie vor, die Salvarsan-Sublimat-Mischspritze empfehlen zu sollen, da sie neben einer guten klinischen Wirkung kaum Komplikationen verursacht. Es scheint, daß bei der Mischspritze einerseits das Sublimat in eine weniger giftige Verbindung übergeführt wird und andererseits, daß das offenbar auch chemisch veränderte Salvarsan seltener Komplikationen hervorruft.

Eine besondere Vorsicht empfiehlt ELIAS bei der Behandlung der syphilitischen *Aortenerkrankung*. Vor jeder Behandlung muß der Zustand des Kreislaufs festgestellt werden. Ist, wie das zuweilen der Fall ist, Dekompensation vorhanden, so kann eine energische Behandlung Unheil anrichten. In solchen Fällen ist zunächst eine Behandlung mit *Digitalis*, Theobrominpräparaten, kochsalzreicher Kost usw. angezeigt. Ist die Kompensation hergestellt, so beginne man die Behandlung, falls der Kranke noch nie eine antiluische Kur durchgemacht hat, mit *Quecksilbereinreibungen*. Man muß nämlich mit der Möglichkeit rechnen, daß der Kranke eine HERXHEIMERSche Reaktion zeigt, die eine Gefahr bedeutet, wenn sie sich in den geschädigten Kranzgefäßen abspielt. Bei einer Schmierkur kann andererseits jederzeit durch Baden oder Abwaschungen weitere Resorption des Mittels verhindert werden, während eine solche Ausschaltung bei Quecksilberinjektionen oder bei Salvarsan unmöglich ist. Nach einer Tour der Schmierkur kann man mit der Salvarsanbehandlung beginnen, man soll aber zunächst nur ganz geringe Dosen, etwa 0,05 Salvarsan, anwenden und sie nur ganz allmählich steigern.

Nach NONNE hat sich seit der intensiven Behandlung der primären und sekundären Lues die *Aortitis* in den letzten 20 Jahren verdreifacht. Er weist auf eine Äußerung BUSCHKES hin, der meint, daß intensive Behandlung die natürlichen Abwehrmittel schwächen kann, und daß es unsere Aufgabe sei, die kleinsten Mengen von antisiphilitischen Mitteln zu finden, welche die Spirochäten lähmen und zugleich die Abwehrkräfte des Körpers erhalten.

Die *Behandlung der Syphilis* während der *Schwangerschaft* hat hinsichtlich der Geburt normaler Kinder so günstige Ergebnisse, daß mitunter die Neigung besteht, lediglich den Erfolg für das Kind ins Auge zu fassen, ohne die Auswirkung bei der Mutter zu beachten. KÜHNEL hat 20 *Salvarsantodesfälle* aus der Literatur gesammelt und 3 Fälle aus Dänemark hinzugefügt. In der zweiten Hälfte der Schwangerschaft ist die Gefahr für die Mutter bei weitem größer als in den ersten Monaten. In den meisten Fällen zeigten sich die Vergiftungserscheinungen nach der zweiten oder dritten Salvarsaneinspritzung. In 15 von 19 Fällen war die Gesamtdosis des Salvarsans 1 g oder weniger. In keinem Fall wurden 2 g überschritten. Meist entwickelte sich das klinische Bild in 2 bis 3 Tagen nach der Einspritzung. Die Leichenöffnung ergab in allen Fällen eine *hämorrhagische Encephalitis*. Es sollte daher eine sorgfältige Untersuchung bei allen erkrankten Schwangeren vor Beginn der Behandlung vorgenommen werden.

Bei einem künstlich salvarsanfest gemachten Stamm von *Trypanosoma brucei* gelang es durch Natriumthiosulfat innerhalb von 17 Mäusepassagen die *Salvarsanfestigkeit* zu beheben. Für die Praxis scheint dies ein geeigneter Weg, salvarsanfeste Spirochätenstämme der Salvarsanwirkung wieder zugänglich zu machen.

Eine neue Fassung der *Richtlinien des Reichsgesundheitsamtes für die Anwendung der Salvarsanpräparate* ist im September 1935 erschienen¹.

An Stelle von Salvarsan ist das *Spirocid* in solchen Fällen wertvoll, in denen die intravenöse Einspritzung schwierig oder gefährlich ist. KAUFMANN berichtet über 34 Behandlungsfälle bei Kranken mit nichtkompensiertem Herzfehler, Aneurysma, Aortitis und Hepatitis sowie bei Personen über 70 Jahre. Eine Dosis von 0,25 g wurde 2—5mal abwechselnd täglich gegeben, zunehmend, so daß 40,25 g innerhalb 7 Wochen verabfolgt wurden. Bei geschwächten Kranken und Frauen nur 32—36 g. Die Tabletten wurden niemals auf leeren Magen, sondern in einer an Kohlehydraten reichen Kost verabfolgt. In keinem Falle traten Vergiftungserscheinungen oder unangenehme Nebenwirkungen auf. Das Allgemeinbefinden, der Appetit und das Körpergewicht der Patienten hob sich.

GRÜNEBERG wandte das 20%ige dünnflüssige *Jodipin Merck* bei 30 Kranken mit tertiärer Syphilis an. Krankheitsprozesse, bei denen eine schnelle und konzentrierte Jodwirkung am Platze war (ulceröse Prozesse an Haut und Schleimhäuten mit Neigung zur Perforation), wurden durch „Jodipin dünnflüssig“ auch mit geringer Jodmenge gut beeinflußt. Durch dies Präparat wird die subcutane Verabfolgung wesentlich erleichtert und die Resorption beschleunigt. Außer einem rasch vorübergehenden Jodschnupfen wurden keine Nebenerscheinungen beobachtet.

WINKLER berichtete auf dem 9. Internationalen Dermatologenkongreß in Budapest über die *Schwefeltherapie* bei alten Luesfällen. Es wurde bei Angina pectoris ein guter Erfolg erzielt. Bei mehr als der Hälfte der Kranken bleiben die Anfälle bis zu 3—9 Jahren aus. Bei den übrigen werden viele milder oder seltener. Besonders auch die Atrophie des Sehnerven scheint günstig beeinflußt zu werden.

Neben der spezifischen Behandlung der Syphilis finden auch die *allgemeinen hygienisch-diätischen Maßnahmen*, welche die Abwehrkräfte des Organismus

¹ Reichsgesdh.bl. 1935, Nr 36, 781.

haben sollen, volle Beachtung. So betont RITTER, daß die *Stoffwechsellkuren* die Chemotherapie wirkungsvoll unterstützen. Auf ihnen beruhen die Heilwirkungen der Schwefel- und Jodbäder Aachen, Nenndorf, Tölz, Wiesee u. dgl. Sie sind im Haus nur schwer durchzuführen, immerhin dürften 1—2 *Schwitzbäder* in der Woche zweckmäßig sein. Bei veralteter Lues ließen sich die bekannten ZITTMANNschen Kuren als Unterstützung im Krankenhaus verwenden. Die Gefahr der Blutzerstörung durch die antisiphilitische Behandlung wird bei Patienten mit schwerer Anämie vermindert, wenn der Kranke eine *vitaminreiche Kost* und eine solche mit flüssigem Leberextrakt erhält.

Zur unspezifischen Mobilisierung der Abwehrkräfte empfiehlt auch CARL FISCHER das alte ZITTMANN-Dekokt, Schwitzbehandlungen sowie Fastenkuren im Sinne RIEDLINS und GUELPAS, auch Schrotkuren. Er erwähnt die lichtbiologischen und homöotherapeutischen Reize und meint, daß das Hauptanwendungsgebiet der unspezifischen Behandlung die rezivierenden inneren und äußeren luischen Erkrankungen seien, wo die chemischen Mittel versagen, weil der Organismus die eigene Fähigkeit, an der Bekämpfung des Feindes mitzuhelfen, verloren habe.

Über das Schicksal der *nichtspezifisch behandelten Luiker* kommt BRUSGAARD zu folgenden Schlüssen: Die nichtbehandelte Syphilis ist ein Leiden, das schon im Sekundärstadium von ernsten Komplikationen begleitet ist. Die Augen- und Ohrenaffektionen sind häufig und prognostisch am meisten schwerwiegend. Sie sind oft Erscheinungen einer Beteiligung der Hirnhäute. Weit wichtiger aber sind die spätsyphilitischen Veränderungen, an erster Stelle die *Gefäß- und Herzaffektionen*, die sowohl in bezug auf Häufigkeit wie als Todesursache eine überwiegende Rolle spielen. Im Vergleich mit diesem Leiden tritt die Syphilis des Zentralnervensystems (Tabes, Paralyse) in den Hintergrund. Auch die tertiären Erscheinungen in der Haut, den Schleimhäuten und den Knochen weisen keine erhebliche Zahl auf. Der Organismus verfügt mitunter über *Abwehrstoffe* von derartiger Stärke, daß sie nicht bloß die Infektion in Schach halten, sondern sogar die Krankheit vollständig überwinden können. Auf dieser Auffassung baut sich das die Widerstandskräfte des Organismus erhöhende Heilverfahren mit *unspezifischen Mitteln* auf. Das praktische Ergebnis davon sieht BRUSGAARD in der von WAGNER-JAUREGG eingeführten Malariatherapie der Paralyse.

Eine schwierige Aufgabe bei der Bekämpfung der Syphilis ist die Ermittlung der latenten Fälle und die Feststellung *des Aufhörens der Ansteckungsgefährlichkeit*. Einige Forscher definieren die latente Syphilis als eine solche, bei der sich keine *klinischen* Erscheinungen vorfinden, während andere sich auf jene Fälle beschränken, bei denen weder klinische noch serologische Symptome vorhanden sind. Es ist von Wichtigkeit zu wissen, wie lange die latente Syphilis dauert, da die Krankheit während dieser Periode noch ansteckungsgefährlich ist. Es sind Fälle beschrieben, in denen die Syphilis durch *Bluttransfusion* durch den Spender, der weder klinische noch serologische Erscheinungen der Syphilis aufwies, übertragen wurde. Bei einem Mädchen, das an Septicämie litt, wurde eine Bluttransfusion vorgenommen. Der Spender war ihr Bruder. Einige Tage später zeigte die Untersuchung der Rückenmarksflüssigkeit eine positive Globulinprobe und eine Pleocytose. Die serologische Blutuntersuchung war negativ. Nach etwa 3 Monaten traten die Erscheinungen einer sekundären Syphilis auf.

Die Wa.R wurde positiv, Spirochäten wurden in den Hautveränderungen nachgewiesen.

HUGH J. MORGAN hat 16 Fälle zusammengestellt, in denen durch die Bluttransfusion eine Übertragung der Syphilis erfolgt war. Die Inkubationsdauer betrug 4—14 Wochen. In einem Falle ging die Infektion von der Empfängerin aus (Verwechslung der Kanüle).

Das beste Verfahren, um das Vorhandensein einer latenten Syphilis nachzuweisen, ist die Verimpfung von Lymphdrüsenmaterial des Kranken auf Kaninchen.

CHATSCHATIRJAN beschreibt 2 Fälle latenter Syphilis bei Personen, die 5—6 spezifische Kuren durchgemacht hatten und frei von syphilitischen Erscheinungen waren. Der Befund des Blutes und der Rückenmarkflüssigkeit war negativ. Von beiden Patienten wurden *Lymphdrüsen auf Kaninchen* verimpft. In einem Fall war das Ergebnis ein harter Schanker, in dem zweiten Fall negativ. Um zu entscheiden, ob ein *Syphilisfall endgültig geheilt* ist, müßten demnach nicht nur klinische sowie serologische und Röntgenuntersuchungen angestellt werden, sondern es ist auch Lymphdrüsenmaterial von dem Kranken auf Kaninchen zu verimpfen. Solche Drüsenimpfungen sind auch für die Erkennung dunkler tertiärer Fälle wertvoll. WORMS und SCHULZE haben bei 10 *Paralytikern* Leistendrüsen entfernt und auf den Kaninchenhoden übertragen. Keines der Tiere zeigte Erscheinungen. Nach einer gewissen Zeit wurden den Versuchstieren die Lymphdrüsen der Kniekehlen entnommen, emulgiert und gesunden Tieren in die Hoden gespritzt. Eine Verimpfung auf *mehrere* Tierpassagen war nötig, um die geimpften Tiere als Spirochätenträger zu entlarven. Die Frage, ob die Spirochäten der Leistendrüsen des Paralysefalles ein Restdepot einer regionär erkrankt gewesenen Drüse darstellen oder ob sie als Zeichen einer Spirochäten-Allgemeininfektion des Paralytikerorganismus zu werten sind, bleibt offen.

BRUNS gibt für die Erteilung des Ehekonsenses nach seinen neuesten Erfahrungen folgende Voraussetzungen an: Ist die gewöhnliche Zeit der Sekundärperiode abgelaufen und sind die letzten 1—2 Jahre ganz frei gewesen von ansteckenden Erscheinungen, sind ferner die Befunde des Blutes und der Rückenmarkflüssigkeit negativ, so kann die Ehe (also 4 Jahre nach erfolgter Ansteckung) erlaubt werden. Tertiäre Erscheinungen können zwar im allgemeinen als nicht mehr infektiös angesehen werden, sie müssen aber vor der Erlaubnis zur Ehe zur Abheilung gebracht werden. Das nämliche gilt bei der angeborenen Lues. Bei unerwartet positivem Ausfall einer Reaktion, für die eine Erklärung nicht gegeben werden kann, ist eine Karenzzeit von 4 Jahren vorzuschreiben, bei Anzeichen von nervöser Metalues und Aortenerkrankung soll die Ehe nicht, bei leichter Tabes und leichter Aortitis nur mit Vorbehalt gestattet werden. Zur Verhütung einer Übertragung der Syphilis von der Mutter auf das Kind ist zu fordern, daß zwischen Ansteckung und Geburt wenigstens 6—8 Jahre liegen und daß während der Schwangerschaft möglichst 2 gute kombinierte Kuren zwischen dem 4. und 10. Monat angewandt worden sind.

Nach ZIELER hat als Vorbedingung für eine Heilung der Syphilis stets eine *ausreichende Behandlung* zu gelten; von großer Bedeutung sind langdauernde negative serologische Befunde, besonders auch der Rückenmarkflüssigkeit. Die Zwischenzeit wird mit 2—3 Jahren angegeben. Blut und Rückenmarks-

flüssigkeit sollen ferner einer Reizbehandlung unterzogen werden und die Befunde ebenfalls eindeutig negativ ausfallen. Reizung erfolgt durch Salvarsan.

In der Literatur finden sich selten Angaben über die *Gefährdung der Ärzte*, die mit Geschlechtskranken in Berührung kommen. In einer langjährigen Praxis hat WHITNEY 29 Fälle solcher Berufsinfektionen gesehen. Dabei war die Eintrittspforte für die Spirochäte oft so unbedeutend, daß die Ansteckung der Aufmerksamkeit entging, bis Allgemeinerscheinungen auftraten. 10 Fälle der verschiedenen Formen von *Fingerschanker* konnte der Autor beobachten, die anderen 19 zeigten ein dauerndes Geschwür oder eine eitrige Läsion, die trotz antiseptischer Behandlung nicht heilte. Die Diagnose wurde durch den positiven Wa.R. oder durch das Auftreten sekundärer Erscheinungen der Syphilis gesichert. Der Facharzt ist weniger in Gefahr, sich zu infizieren als andere Ärzte, denn er kennt die Natur der Krankheit, ist gewohnt, alle Kranke als verdächtig anzusehen, und trifft Vorkehrungen gegen die eigene Ansteckung. Keinen Syphiliskranken, keinen Verband, kein Instrument sollte der Arzt oder die Pfliegerin ohne Gummihandschuhe berühren.

Vom gerichtsarztlichen Standpunkt aus ist der Begriff „*Behandlung*“ im weitesten Sinne zu fassen, so daß schon eine äußerliche Besichtigung etwaiger Krankheitssymptome oder das Befragen des Kranken nach den Krankheitserscheinungen unter den Begriff der Behandlung fällt. Diese Deutung erfordert das öffentliche Wohl, da die ersten Beobachtungen oft für das Verhalten eines Krankheitsverdächtigen und für seine Behandlung von ausschlaggebender Wirkung sind. Das Reichsgericht hat entschieden, daß die Untersuchung auch dann eine Behandlung ist, wenn der Untersuchende auf Grund des Befundes hinterher von der eigentlichen Heilbehandlung einer Krankheit oder eines Leidens der Geschlechtsorgane absieht.

Die Ärzte, welche die Behandlung nach dem *Naturheilverfahren* beginnen oder fortsetzen, handeln schuldhaft, wenn sie bei pflichtmäßiger Berücksichtigung der Wissenschaft die Untauglichkeit des genannten Verfahrens oder gar seine Schädlichkeit hätten erkennen müssen¹.

Bei der Verhütung und Behandlung der *Nervensyphilis* ermöglichten die Arbeiten WAGNER VON JAUREGGS (Wien) ungeahnte Erfolge. Dieser wissenschaftliche Pfadfinder, der die *Malariatherapie* einführte, hat seine Erfahrungen auf der *Pariser Internationalen Konferenz zur Abwehr der Syphilis* (1932) in folgenden *Schlußsätzen* zusammengefaßt:

„Die beste Vorbeugung der Paralyse besteht in der spezifischen Behandlung der primären und sekundären Syphilis. Dadurch wird verhütet, daß die Rückenmarksflüssigkeit eine positive Reaktion erlangt, gegebenenfalls wird diese zum Verschwinden gebracht. Die Anwendung spezifischer Mittel hat in *starken wiederholten Kuren in kurzen Zwischenräumen* zu erfolgen. Dabei kommen hauptsächlich Arsen- und Wismutpräparate in Betracht. Nach der Sekundärperiode soll man sich überzeugen, daß die Rückenmarksflüssigkeit einen negativen Befund aufweist. Deshalb ist die Lumbalpunktion 3—5 Jahre nach der Ansteckung vorzunehmen.

Wenn versäumt wurde, während der ersten Perioden der Syphilis energische Kuren durchzuführen und wenn die Rückenmarksflüssigkeit eine positive

¹ Med. Klin. 1930 I, 151.

Reaktion zeigt, ist die **Malariatherapie** in Verbindung mit starken spezifischen Kuren ins Auge zu fassen. Dieses Verfahren ist besonders notwendig, wenn der Kranke sich bereits im Stadium der Spätlatenz befindet. Wenn die positive Reaktion der Rückenmarksflüssigkeit nicht verschwunden oder 1 Jahr nach der Malariabehandlung nicht sehr abgeschwächt ist, muß dieses Verfahren wiederholt werden.“

WAGNER VON JAUREGG versuchte auch, die *Wirkungsweise* der Fiebertherapie bei Erkrankungen des Zentralnervensystems zu erklären. Es konnte nicht nachgewiesen werden, daß das Serum oder die Rückenmarksflüssigkeit nach der Malariatherapie die Spirochäten abtötet, es wurde aber eine Reihe von Tatsachen festgestellt, die eine unmittelbare *Einwirkung der Malaria auf das erkrankte Nervensystem beweisen*: Steigerung des Aminosäuregehalts des Liquors, die viel größer als bei dem Fieber nach der Einspritzung von Vaccinen und Proteinkörpern ist, *starke Ausprägung der entzündlichen und proliferativen Vorgänge* („Heilwirkung“) in den Gehirnen der mit Malaria behandelten Paralytiker, Änderungen im Ablauf der Komplementbindungsreaktion. Auch das *reticuloendotheliale System* und das ganze mesenchymale Gewebe erfährt bei der Malariabehandlung Veränderungen, die für das Zustandekommen der Heilung wichtig sein können. Von Bedeutung ist wohl die Temperaturerhöhung an sich, doch muß man die Wirkung hier eine andere als bei Temperatursteigerungen bei sonstigen Formen von Infektions- und Fiebertherapie oder bei physikalischer Erwärmung sein, denn diese fiebererzeugenden Mittel bewirken eine Leukocytose vorwiegend polynukleären Charakters, während bei der *Malariabehandlung* Leukopenie mit massenhafter Zerstörung roter Blutkörperchen beobachtet wird. PILZ berichtet über die in den Jahren 1923 bis 1928 mit Malaria behandelten paralysekranken Frauen der psychiatrischen Universitätsklinik in Wien. Von 266 Fällen hatten 128 (48,12%) *Remissionen* aufzuweisen, unter denen mindestens 42 (15,79%) als Vollremissionen bezeichnet werden müssen. Von den behandelten Kranken lebten noch 133 (50%), während von den 54 unbehandelten paralysekranken Frauen nur 2 (3,7%) leben. Von den 133 Behandelten befindet sich nur ein kleinerer Teil in der Anstaltspflege. 92 (etwas über $\frac{1}{3}$ der Gesamtzahl der behandelten Kranken) bedürfen keiner Anstaltspflege.

In *England* wird bei der *progressiven Paralyse* die Malariabehandlung in allen Irrenanstalten angewandt. Die Erfahrungen bei rund 3000 Kranken zeigen, daß mehr als 20% hinreichend gebessert wurden, um nach Hause entlassen werden zu können, und das ungefähr 12% als geheilt anzusehen sind. Die wichtigste Neuerung in dem englischen Verfahren besteht darin, daß die Kranken durch *Mückenstiche* infiziert werden und daß das Fieber nicht schon nach 7—8 Anfällen zum Verschwinden gebracht wird. Vielmehr läßt man es fortbestehen, nötigenfalls beeinflußt durch vorsichtigen Gebrauch von Chinin, bis die Erscheinungen nicht mehr stark hervortreten und der Kranke eine Widerstandsfähigkeit gegenüber den Malariaerregern erlangt hat. Ist doch die Heilwirkung einer solchen Infektion nicht lediglich dem Fieber zu verdanken, sondern hauptsächlich der dauernden Anwesenheit der Parasiten und ihrer Giftstoffe in dem Körper des Kranken. Eine andere Abweichung ist die Verwendung der *Quartanaparasiten* anstatt der Tertianen. Dieser Erreger verursacht zwar hohes Fieber, aber die Krankheitserscheinungen sind nicht schwerer Art, so daß man die Impfmalaria mehrere Wochen oder sogar Monate bestehen

lassen kann. Als dritte Abweichung wurde in 30 Fällen die Anwendung der *malignen Malaria tertiana* versucht. Es ist zu hoffen, daß sie sich noch wirksamer erweisen wird, da sie die Neigung zur *Sporenbildung im Zentralnervensystem* und anderen Organen anstatt im peripheren Kreislauf besitzt. Dauerkulturen dieser drei Arten von Parasiten werden in dem Laboratorium des Hygieneministers bereitgehalten. Diese Neuerungen, insbesondere die Fortdauer der Infektion bis zur Toleranz des Patienten gegenüber dem Parasiten bedeuten nicht nur Verbesserungen in der Malariatherapie, sie liefern auch eine wertvolle Gelegenheit für das klinische und experimentelle Studium der Malaria selbst.

RISER und PLANQUES berichten über die erfolgreiche Tätigkeit des *Behandlungszentrums zur Verhütung der Nervensyphilis und für die Malariatherapie* in Toulouse. Hier finden täglich Beratungen statt, denen klinische, augenärztliche, ohrenärztliche und serologische Untersuchungen vorausgehen. Von Wichtigkeit ist, daß diese Untersuchungen in dem Behandlungszentrum selbst sofort und lückenlos stattfinden.

TOMASI (Palermo) empfiehlt an Stelle der Malariabehandlung eine solche mittels des *Tollwutimpfstoffes* nach PASTEUR.

BENEDEK hat versucht, mit Hilfe *lebender apathogener Spirochätenstämme* eine *aktive* Immunisierung bei der Paralyse zu erreichen. Es handelte sich um 96 Fälle (56 Paralysen, 33 Tabesfälle und 6 Erkrankungen an Gehirnsyphilis). Die Zahl der Impfungen betrug meist 6. Vom Februar 1932 an wurden die Kranken nach der klinischen Impfsérie auch mit Dauervaccineimpfungen behandelt, und zwar durch den Hausarzt. Sie erhielten durchschnittlich 6 Impfungen in der Klinik und dann 10 Dauervaccineinjektionen. Die Temperatursteigerungen bewegten sich zwischen 37 und 38,9°. Die erzielten Ergebnisse bestehen bei *Paralyse* in 22,9% Vollremissionen, in 15,5% bedeutenden Remissionen, in 7,7% mäßigen Besserungen; bei 12,7% blieb die Krankheit stationär, fortschreitend war sie in 7,8%, und gestorben sind 33,3%. Bei der *Tabes* ergaben sich 10,4% Vollremissionen, 20,7% bedeutende Remissionen, 37,9% mäßige Besserungen, in 10,4% war die Krankheit weiter fortgeschritten, 17,1% waren ungebessert und gestorben waren 3,4%. Niemals stand der tödliche Ausgang im Zusammenhang mit den Spirochätenimpfungen. (Bei Atrophie des Sehnerven konnte keinerlei Besserung festgestellt werden.) BENEDEK meint, daß der Ausbau des Verfahrens zu weiteren Erwartungen berechtigt. Im Zusammenhang mit diesen Heilversuchen bei Nervenlues berichtete NEUBER über seine Erfahrungen mit derselben lebenden *Spirochätenvaccine*. Es wurden 215 Kranke (Frühlues) der Behandlung unterworfen, davon 42 ausschließlich mit diesem Mittel, die übrigen hatten gleichzeitig Neosalvarsan und Wismut erhalten. Die serologischen Befunde änderten sich nicht sofort, auch blieben die Spirochätenbefunde unbeeinflußt; die Parasiten verschwanden aber alsbald nach der späteren Anwendung von chemotherapeutischen Mitteln. Die Behandlung beeinflußt in erster Linie das klinische Bild der tertiären Lues, weniger der sekundären. Besonders bei den dem Salvarsan gegenüber sich refraktär verhaltenden Syphilisfällen wurden mit der Spirochäten-Vaccinebehandlung weitgehende Besserungen erzielt. Auch verschwanden die bis dahin hartnäckigen Erscheinungen bei einer ergänzenden Salvarsan-Wismutkur. Wenn auch die Spirochäten-Vaccinebehandlung bei der Frühlues mit den chemischen Mitteln nicht Schritt zu halten

vermöge, glaubt NEUBER doch, daß wir auf diesem Wege *an ein neues bedeutendes Kapitel der Syphilistherapie* gelangt sind.

HILGERMANN berichtet über Ausheilung der Lues mit Spirochätenvaccine. Unter Ablehnung der Chemotherapie vertritt er folgende Auffassung: Wenn im Organismus Krankheitserreger durch ein chemisches Mittel abgetötet werden, befreien sich gleichzeitig Zerfallsgifte, die nun große Mengen der Schutzstoffe binden. Der Organismus ist dann nicht mehr in der Lage, den Rest der noch lebensfähigen Erreger zu vernichten, oder er muß an den Zerfallsgiften zugrunde gehen. Die Erreger der Syphilis kreisen nur kurze Zeit in der Blutbahn, nur in dieser sind sie für Salvarsan erreichbar. Kommt die Erkrankung später zur Behandlung, so sind die natürlichen Schutzstoffe bereits zum größten Teil im Kampf gegen die Zerfallsgifte verbraucht und der Organismus ist nicht mehr fähig, neue Abwehrstoffe zu bilden. Wird jetzt durch Salvarsan wiederum eine Zerstörung der noch vorhandenen Erreger herbeigeführt, so ergibt sich die Zunahme der Zerfallsgifte, die nun die Organe überschwemmen. Auch die *Chemotherapie nach EHRLICH* ist nichts anderes wie *Bildung von Abwehrstoffen im Organismus*, wobei die Zerfallsprodukte als Bildungsreiz wirken. Salvarsan sollte, abgesehen von ganz frischen Fällen, deshalb nur dann angewendet werden, wenn durch entsprechende Vorbehandlung mit dem Impfstoff der Gehalt des Organismus an Schutzstoffen genügend hoch geworden ist. Nur unter dieser Bedingung könne mit vollständiger Heilung der Syphilis gerechnet werden.

Zwei amerikanische Ärzte, CHEEVER und WHEELER, beobachteten in den letzten 3 Jahren zahlreiche *Irrtümer* in der Erkennung und *Behandlung* der Syphilis¹. Diese Irrungen zeigen, daß die Ärzte, welche diese Kranken zuerst sahen, nicht unterrichtet waren über die neueren Fortschritte in der Erkennung, Behandlung und Laboratoriumsuntersuchung der Syphilis. Viele von ihnen kannten die Dunkelfeldbeleuchtung nicht. Selten nur schöpften sie Verdacht auf Syphilis und waren nicht imstande, Späterscheinungen dieses Leidens zu deuten. Sie veranlaßten niemals serologische Untersuchungen. Den Praktikern werden daher folgende Ratschläge erteilt:

1. Betrachte jedes Geschwür an den Geschlechtsteilen solange als syphilitisch, bis diese Diagnose durch wiederholte Dunkelfeldbeleuchtung ausgeschlossen ist.

2. Denke daran, daß extragenitale Schanker nicht selten sind und an jeder beliebigen Körperstelle ihren Sitz haben können.

3. Denke daran, daß bei der Frau der Schanker in der Scheide sitzen kann. In allen Fällen sollte eine gründliche Untersuchung vorgenommen werden.

4. Laß bei allen Patienten eine serologische Untersuchung vornehmen. Ein positiver Befund bedingt eine sofortige Behandlung.

6. Der Zeitpunkt für die Entdeckung einer angeborenen Syphilis und für den Beginn der Behandlung liegt vor der Geburt des syphilitischen Kindes. Dies bedeutet, daß die Mutter schon in den ersten Monaten der Schwangerschaft behandelt werden muß. Außerdem ist eine jahrelange fortlaufende Behandlung des Kindes von der Geburt an nötig.

7. Die Behandlung *aller* Fälle von Syphilis sollte verlängert und verstärkt werden, sie muß mit den Fortschritten der Wissenschaft in Einklang stehen.

¹ CHEEVER, AUSTIN W. and WILLIAM D. WHEELER: Irrtümer in der Erkennung und Behandlung der Syphilis. *New England J. Med.*, Boston, 205, 1249 (1931).

Ein negativer Blutbefund während der Behandlung bedeutet noch keine Heilung. Etwa 2—5 Jahre sind notwendig, bevor eine Heilung mit Wahrscheinlichkeit erzielt werden kann. In den meisten Fällen ist eine lebenslängliche Überwachung des Kranken ratsam.

8. Die Untersuchung der Rückenmarksflüssigkeit ist in jedem Falle von Syphilis wichtig und oft das einzige Mittel, um eine beginnende Nervensyphilis zu entdecken.

9. *Habe immer Verdacht auf Syphilis. In irgendeinem ihrer Stadien kann sie eine andere Krankheit vortäuschen.*

10. Bist du bezüglich der Syphilis im Zweifel, so befrage einen Facharzt.

Nach LEVADITI kommt bei der *Präventivbehandlung* der Syphilis dem *Stovarsol*, innerlich gegeben, eine starke Wirkung zu. Ebenso übt das vorbeugend verabreichte *Wismut* in Form von intramuskulären Einspritzungen einen langdauernden Schutz aus, was LEVADITI als *Metalloprävention* bezeichnet. Die Schutzwirkung dauert noch länger als beim Salvarsan und bei den innerlich verabreichten Arsenderivaten, die schnell wieder ausgeschieden werden. Es bestehen enge Beziehungen zwischen der *schützenden* und heilenden Kraft eines Medikaments. Wenn eine chemische Verbindung therapeutisch wirksam ist, so ist sicher anzunehmen, daß ihr auch eine ebenso starke und dauernde Schutzwirkung zukommt. LEVADITI empfiehlt die Metalloprävention in allen Fällen, in denen eine Ansteckung als sicher angenommen werden kann. Bei Prostituierten glaubt er mit wöchentlich einer intramuskulären Wismutinjektion in üblicher Dosis einen lange andauernden Schutz erreichen und damit einer allgemeinen Ausbreitung der Krankheit wirksam begegnen zu können. Über die Schutzbehandlung dieser durch Syphilis besonders gefährdeten Personen äußert sich KRULLE in folgendem Sinne: Sie soll verhindern, daß aus einer Inoculation eine Infektion wird. Zu diesem Zweck muß der angewandte chemische Körper die Spirochäten vernichten. Arsenpräparate kommen dafür nicht in Frage, da sie zu schnell ausgeschieden werden. Die durch Syphilis gefährdeten Menschen können geschützt werden durch intramuskuläre Einspritzung depotbildender, andauernd wirkender Chemikalien wie Quecksilber und Wismut.

ZURHELLE hat an 101 Kaninchen die Wirksamkeit von prophylaktischen Salben geprüft. Er kommt zu dem Ergebnis, daß desinfizierende Salben die Syphiliserreger abzutöten vermögen, daß aber ein Teil *im Gewebe*, zwischen den Zellen und in den Lymphräumen *Schlupfwinkel* findet, in denen sie vor den chemischen Mitteln geschützt sind. Man darf deswegen die Wirkung der Schutzmittel nicht überschätzen.

Nach FEILCHENFELD haben nur 2—5% der Schutzmittelanwendungen versagt.

In der deutschen Reichsmarine sind die Syphiliserkrankungen nach 1923 nicht zum mindesten als Erfolg der Einführung der *Pflichtschutzbehandlung* in dauerndem Rückgang begriffen. Eine Zunahme von Lues des Zentralnervensystems, der progressiven Paralyse und der Tabes wurde nicht beobachtet.

Bei der deutschen *Reichsmarine* wurden nach KLEBE in den Jahren 1925 bis 1930 insgesamt 4708 Fälle von Geschlechtskrankheiten beobachtet, davon traten auf ohne Schutzbehandlung 2875, trotz der Schutzbehandlung 1843 Fälle. Nach den vorliegenden Zahlen werden durch sachgemäße Vorbeugung etwa

zwei Drittel der sonst zu erwartenden Ansteckungen vermieden. An 65 465 Prophylaxen wird erneut gezeigt, daß der Erfolg um so geringer wird, je längere Zeit nach der Ansteckungsgelegenheit verstrichen ist. Die Gonorrhöe wird bei der bisher gehaltenen Schutzbehandlung (10%igen Arg. proteinic-Lösung) am schwächsten erfaßt. Es wird daher Anwendung anderer Mittel vorgeschlagen. Die Verwendung von Stäbchen (Targesin und Protargol) zeigt, soweit sich aus 1249 damit vorgenommenen Schutzbehandlungen Folgerungen ziehen lassen, nur etwa die Hälfte der sonst beobachteten Versager. Die Stäbchen waren in ihrer Anwendung bequemer und zuverlässiger.

Die persönliche Prophylaxe hat neben der Aufklärung in der *italienischen Armee und Marine* sehr zur Abnahme der Geschlechtskrankheiten beigetragen. TOMMASI glaubt nicht, daß die Anwendung der persönlichen Prophylaxe zu einer Lockerung der Moral führe. Im Gegenteil nimmt er eine sittliche Beeinflussung an. Die Tatsache, daß die Vorbeugung nötig ist, bringt dem Hemmungslosen zu Bewußtsein, daß der vielseitige Verkehr unrein und gefährlich ist, und erweckt einen natürlichen Abscheu. Zugleich werden die Menschen über die Gefahren der Geschlechtskrankheiten unterrichtet. PARNEIX berichtet über die Prophylaxe der Geschlechtskrankheiten auf dem *französischen Aviso „Regulus“* (Besatzung 110 Mann) während einer zweijährigen Indiensthaltung in Ostasien. In Anbetracht der Dauer und Schwere der dort erworbenen Geschlechtskrankheiten erhält jeder Mann der Schiffsbesatzung bei Urlaub an Land eine Tube mit einem *desinfizierenden Gelatinepräparat* („Gelotube“). Außerdem steht ihm nach dem Landurlaub die Desinfektionsstube zur Verfügung, wo ihm von Sanitätsmaaten eine Einspritzung mit 10%iger *Argyrollösung* verabfolgt wird. Diese Schutzbehandlung wird in einem Kontrollbuch vermerkt; wer an einer Geschlechtskrankheit erkrankt, ohne die Desinfektionsgelegenheit benutzt zu haben, wird mit 10 Tagen Arrest bestraft. Durch den Schiffsarzt wurden die Leute eindringlich und immer wieder belehrt. Die Ergebnisse der Vorbeugung waren nicht gerade ermutigend. Während der 23monatigen Indiensthaltung wurde die Desinfektion 957mal in Anspruch genommen, die *Gesamtzahl der venerischen Erkrankungen betrug 81* (47 Fälle von Tripper, 32 von weichem Schanker, 2 von Syphilis). 23 dieser Fälle hatten überhaupt keine Vorbeugung angewandt, so daß 58 Kranke übrigbleiben, bei denen weder die Gelotube noch die Argyrollösung Erfolg hatte (Tripper 38, weicher Schanker 19, Syphilis 1). Von den 38 *Tripperkranken* hatten angewandt: nur Bord-Desinfektion 5, nur Gelotube 10, beides zusammen 23. Unter den 19 *Fällen von weichem Schanker* hatten die Erkrankten gebraucht: nur Bord-Desinfektion 2mal, nur Gelotube 2mal, beides zusammen 15mal. Von den beiden an *Syphilis* Erkrankten hatte der eine überhaupt keine Prophylaxe angewandt, der andere hatte erst 3 Stunden nach dem Beischlaf die Bordbehandlung erhalten. Auch Beobachtungen auf anderen Schiffen zeigten, daß die Gelotube bei richtiger Anwendung einen gewissen Schutz gegen Syphilis gewährt. Gegen Tripper schützt die 10%ige Argyrollösung nur bei Anwendung innerhalb einer Stunde nach dem Beischlaf.

Auf Verstöße gegen das öffentliche Ankündigen, Anpreisen oder Ausstellen von Mitteln zur *Verhütung der Geschlechtskrankheiten* weist ein *Runderlaß des Preußischen Ministers des Innern* vom 9. Mai 1933 hin¹. Danach ist das öffent-

¹ Reichsgesdh.bl. 1933, S. 465. — ² Lancet 1925 II, 1078.

liche Ankündigen usw. solcher Mittel nur strafbar, wenn es „in einer Sitte oder Anstand verletzenden Weise“ geschieht. Hierher gehört das unverpackte Ausstellen von Schutzmitteln im Schaufenster, ferner eine auf der Verpackung angebrachte Sitte und Anstand verletzende Aufschrift, ein derartiges Reklameschild oder dgl. Auch Werbeschriften, die nach Art und Form den Anstand verletzen können oder wahllos an jedermann verteilt werden, sind nicht zulässig. Das gleiche gilt für die Gewährung von Freimustern oder sogenannten Treuprämien für dauernden Bezug der erwähnten Mittel. Einen besonderen Hinweis verlangt noch die Bestimmung, daß der Vertrieb von Mitteln zur Verhütung von Geschlechtskrankheiten in Aborten und Waschräumen von Gaststätten am Sonntag und nach Ladenschluß verboten ist.

III. Angeborene Syphilis.

1. Erscheinungen.

Hauptsächlich in der Praxis der Bekämpfung der angeborenen Syphilis sind in den letzten Jahren Fortschritte erzielt worden. Jedoch sind in den verschiedenen Kulturstaaten die Fachärzte sich immer noch nicht darüber einig, wie die angeborene Syphilis abzugrenzen ist. Den ausländischen Besuchern der Kinderkliniken in Paris fiel die Häufigkeit und unsichere Begründung auf, mit der dort die Diagnose „Angeborene Syphilis“ gestellt wird². In Frankreich übertrifft die Liste derjenigen Krankheitsbilder, welche auf eine angeborene latente Syphilis zurückgeführt werden, bei weitem die Ergebnisse der Beobachtungen in England. Nach den englischen Zahlen leidet nicht mehr als 1% der Außenpatienten in einer großen Londoner Kinderabteilung an angeborener Syphilis, wenn man lediglich die klinischen Befunde ins Auge faßt. Ferner waren die serologischen Untersuchungen bei Säuglingen im Osten Londons in 677 Fällen nur 4mal positiv. Diese auffallend geringen Zahlen lassen sich mit den Ansichten der französischen Fachärzte nicht in Einklang bringen.

Zu denjenigen Befunden, welche in Frankreich als eine Erscheinungsform der larvierten oder okkulten angeborenen Syphilis betrachtet werden, gehören die folgenden:

- a) Ausbleiben der Gewichtszunahme trotz der Brustnahrung;
- b) Atrophie, die in 50% als eine verborgene Syphilis angesehen wird;
- c) endokrine Störungen, insbesondere die von der Hypophyse ausgehenden Dystrophien;
- d) Knochen- und Gelenkveränderungen an der rachitischen Grenzlinie;
- e) Nervenleiden, insbesondere Mongolismus und andere idiotische Zustände, Hirnhautentzündung, Hydrocephalus, SYDENHAMSche Chorea, sowie 15—50% der Geistesstörungen;
- f) Magen-Darmerkrankungen, wie gewohnheitsmäßiges Erbrechen, Melaena;
- g) alle Formen von Gelbsucht, besonders in der Kindheit;
- h) die chronische Bronchitis und das Asthma, die nach HUTINEL in 50% auf Syphilis zurückzuführen sind;
- i) angeborene Herzfehler;
- j) gewisse Hauterkrankungen, insbesondere Vitiligo, Sklerema und Skleroderma. Die okkulte Syphilis soll in 11—20% des kindlichen Ekzems die Veranlassung sein;

k) Störungen der Blutbildung, insbesondere kindliche Blutarmut und Milzvergrößerung;

l) Veränderungen des lymphatischen Systems, insbesondere Status lymphaticus. Angeborene Defekte, z. B. des Knochensystems gelten gleichfalls als Erscheinungsformen der larvierten Syphilis.

Sehr charakteristisch ist der erwähnte Stillstand des Gewichts bei einem sonst gut gepflegten Kind. In solchen Fällen könne eine wohlüberlegte Behandlung die Sachlage rasch ändern. Die Diagnose einer angeborenen Syphilis stützt sich bei dem Fehlen spezifischer Erscheinungen auf die Familienanamnese, auf das Nichtvorhandensein einer klaren sonstigen Krankheitsursache und auf den Erfolg einer spezifischen Behandlung.

Besondere Aufmerksamkeit wurde den bisher weniger beachteten Lokalisierungen der angeborenen Syphilis zugewendet. Nach MAYOUX ist die Syphilis des Mittelohres durchaus nicht die seltene Krankheit, für die sie gemeinhin gilt. Eitrige Mittelohrentzündungen und Sklerosen des Mittelohrs kommen bei angeborener Syphilis häufig vor, insbesondere im Anschluß an eine Hornhautentzündung. Diese Beobachtungen gaben den Anlaß, die Otitiden auch bei erworbener Syphilis nachzuprüfen, und dabei zeigte es sich, daß häufig ein Ohrenfluß, Sklerosen der Gehörkapsel und manche Überleitungstaubheiten sich mit der Syphilis in Zusammenhang bringen ließen. Allerdings war die Mehrzahl dieser Lokalisierungen durch Sekundärinfektionen entstellt, so daß sie sich kaum von den alltäglichen Ohrentzündungen unterschieden, mit denen sie gewöhnlich zusammengeworfen werden.

Erwähnung verdient hier eine interessante Untersuchung über die Ausscheidung des Krankheitserregers durch die *Tränenflüssigkeit* bei Lues congenita. Bei 51 Kindern untersuchte SKLJAR das Serum der Papeln, die Conjunctivalflüssigkeit und den Nasenschleim auf Spirochäten. In 5 Fällen fanden sich in keiner Flüssigkeit diese Erreger, in 9 Fällen nur in Papelserum, in 1 Falle nur in der Bindehautflüssigkeit, 20mal war der Befund *positiv in allen* Flüssigkeiten, in den übrigen Fällen in Papelserum sowie in der Conjunctivalflüssigkeit (7) oder dem Nasenschleim (9). Trotz des Spirochätenbefundes in der Conjunctivalflüssigkeit konnten keine spezifischen Veränderungen an der Bindehaut beobachtet werden, fast stets aber fanden sich im Gesicht ausgesprochene Hauterscheinungen und Infiltrate.

Die Scaphoidschulter ist als ein Stigma der angeborenen Syphilis anzusehen. NONNE weist darauf hin, daß dieses Stigma bei Kindern beobachtet wird, die von Alkoholismus, Tuberkulose und englischer Krankheit beeinflusst sind. Es ist oft schwierig zu entscheiden, ob ein nervöses Symptom auf *erworbene oder angeborene Syphilis* zurückzuführen ist. Hier ermöglicht eine abnorme Zahnbildung sowie eine Durchforschung der Familie das richtige Urteil.

Die angeborene Syphilis, die in manchen Ländern irrtümlicherweise immer noch Erbsyphilis (Syphilis héréditaire) genannt wird, ist nicht, wie man früher annahm, ein Erbleiden, sie haftet nicht der weiblichen Eizelle, nicht dem befruchtenden Samenfaden an, sondern entsteht durch eine *intrauterine Ansteckung*, die von dem mütterlichen Blut ausgeht. Im 4. Schwangerschaftsmonat gelangen die Syphiliserreger in die Nachgeburt und von da in den kindlichen Kreislauf.

2. Ergebnisse der Schwangerschaft bei Syphilis der Mutter; die angeborene Syphilis als Ursache des kindlichen Schwachsinnns.

Was den Ausgang und das *Ergebnis der Schwangerschaft* angeht, so ergab eine neue in Amerika angestellte Untersuchung syphilitischer Familien folgendes: 25% Fehlgeburt oder Totgeburt, in 20% wurden lebende Kinder geboren, die einem frühen Tod anheimfielen, 40% waren syphilitisch, blieben aber am Leben und *nur 15% waren anscheinend nichtsyphilitisch*. Die Überlebenden blieben meist in ihrer Entwicklung in körperlicher sowie geistiger Beziehung erheblich zurück und erwiesen sich auch vielfach als moralisch minderwertig. Nicht selten ist also die elterliche Syphilis die Ursache des kindlichen *Schwachsinnns*.

Rund 30% der Insassen eines Berliner Erziehungsheimes für schwachsinnige Kinder waren mit angeborener Syphilis behaftet. Auf 100 untersuchte Hilfsschulkinder waren nach BRUCK 6 an *Lues congenita* erkrankt. Würde man die Untersuchung auf die ganze Familie ausgedehnt haben, so hätte man einen noch größeren Anteil ermittelt.

In *Wien* gelang es, unter den Schulentlassenen der Jahrgänge 1910/13 167 als angeboren syphilitisch zu erkennen. Nur ein Viertel der Fälle erwies sich als berufsfähig, ungefähr 15% waren vollkommen und dauernd erwerbsunfähig. Die übrigen waren in der Berufsfähigkeit beschränkt. Bei den letzteren Fällen überwogen die Schädigungen *des Gesichts- und Gehörsinnns*; bei den vollkommen erwerbsunfähigen handelte es sich ausschließlich um Erkrankungen des Zentralnervensystems. Beachtenswert ist, daß trotz der schulärztlichen Fürsorge und trotz hausärztlicher Behandlung in vielen Fällen das angeborene Leiden unentdeckt geblieben war.

LEREDDE beschreibt eine *symptomlose* angeborene Syphilis, für die er die Bezeichnung „kryptosyphilitisch“ vorschlägt. Solche Fälle zeigen nicht die klinischen oder sonstigen Befunde einer spezifischen Erkrankung, die gewöhnlich bei Kindern syphilitischer Mütter beobachtet werden. Er meint, daß das *geistige Zurückbleiben* bei Kindern häufig durch Syphilis verursacht ist und daß in solchen Fällen gute Erfolge durch eine *antisyphilitische Behandlung* erzielt werden. Das Zurückgebliebensein sei ein so wichtiges Frühsymptom einer ernstern *Nervensyphilis*, daß es der Untersuchung der Rückenmarksflüssigkeit in allen Fällen bedarf, in denen die geistige Abnormität ausgesprochen ist oder fortschreitet. Er schildert auch 3 Fälle von *Epilepsie*, bei denen keine besonderen Zeichen von Syphilis vorhanden waren, die jedoch durch eine spezifische Behandlung geheilt wurden. LEREDDE nimmt an, daß 95% der Fälle von angeborener Syphilis bei Kindern nicht diagnostiziert werden.

WENDENBURG und HAUSTEIN untersuchten 230 Hilfsschüler und -schülerinnen im Alter von 9—12 Jahren und die gleiche Anzahl gleichaltriger Normalschüler aus denselben Stadtbezirken, um festzustellen, ob die angeborene Syphilis einen nennenswerten Anteil der geistig Minderwertigen bildet. Unter den untersuchten 230 Hilfsschülern fand sich nur 10mal eine positive Wa.R., also in 4,3%.

In *Frankreich* hat man jedoch unter den kriminellen Kindern 57% angeborene Syphilis ermittelt. Junge Rechtsbrecher sind nach dem Urteil französischer

Forscher selten normal. Innerhalb einer Gruppe von 111 Angeklagten bei den Jugendgerichtshöfen waren nur 3 sicher von Syphilis frei.

Unter den psychopathischen und kriminellen Kindern fanden DROUET und HAMEL 90% mit angeborener Syphilis behaftet. LEDOUX nimmt an, daß die Syphilis die hauptsächlichliche Ursache eines asozialen Verhaltens bei Kindern sei. Die beste Maßregel, um die Zahl der geistig defekten und kriminellen Kinder zu vermindern, sei daher die Bekämpfung der Syphilis.

CAVAILLON (Generalsekretär der internationalen Liga zur Bekämpfung der venerischen Gefahr) berichtet über die soziale Bedeutung der Nervensyphilis. Er sagt, die neuropathische Anlage ist in vielen Fällen nichts anderes als eine angeborene Syphilis der zweiten und dritten Generation. „Die angeborene Syphilis ist die Ursache zahlreicher Gehirnerkrankungen im Säuglingsalter, die oft irrtümlich auf ein Geburtstrauma zurückgeführt werden. Sie ist besonders verantwortlich für gewisse motorische Störungen, insbesondere die kindliche Hemiplegie und Epilepsie. Auch die meisten Störungen der Intelligenz sind auf angeborene Syphilis zurückzuführen. Man sollte in solchen Fällen mehr als bisher nach der spezifischen Ursache forschen.“

In den *skandinavischen Ländern* ist es gelungen, die Kinder mit angeborener Syphilis in besonderen Heilanstalten (Welderheimen) vor dem Untergang zu retten und zu arbeitsfähigen Menschen zu erziehen. Immerhin zeigten die Geheilten im späteren Alter in 14% geistige Mängel.

Auch zwischen *Taubstummheit* und Syphilis bestehen ursächliche Beziehungen. Unter den Taubgeborenen fand man in Deutschland 7,8% Syphiliskranke, unter den Taubgewordenen 6,2%. In England wird der Anteil der angeborenen Syphilis mit 25% angegeben.

3. Die angeborene Syphilis in der zweiten Generation.

Wie liegen nun die Verhältnisse, falls die Mutter selbst an angeborener Syphilis leidet. Wenn eine Frau mit angeborener Syphilis sich verheiratete, wurde in 53,12% der Schwangerschaften ein lebendes Kind nicht erzielt.

Das syphilitische Virus kann auf die Enkel derjenigen Generation, welche die Syphilis erworben hat, übergehen (*angeborene Syphilis in der zweiten Generation*). Jeder Syphilitiker im tertiären Stadium beherbergt lebende Spirochäten und kann eine Ansteckung verursachen. Tierversuche haben ergeben, daß noch vier Jahrzehnte nach der Infektion Samenflüssigkeit und Lymphdrüsenmaterial mit positivem Ergebnis auf Versuchstiere überimpft werden können.

Auch die angeborene Syphilis der zweiten Generation ist demnach ein virulenter infektiöser Prozeß, eine wahre Manifestation der Syphilis mit aktiven Spirochäten, nicht aber ein einfaches Zeichen einer diathetischen Intoxikation, auch keine organische Schwäche des Organismus, die durch die Syphilis der Vorfahren etwa veranlaßt wurde.

FOURNIER (Sohn) hat nach dem Material seines Vaters schon auf dem Internationalen Kongreß für Dermatologie, Paris 1900, über 59 Fälle berichtet, bei denen er eine Übertragung der angeborenen Syphilis auf Generationen als erwiesen hielt.

Als neueres Beispiel der Dauerhaftigkeit der syphilitischen Infektion durch mehrere Generationen sei folgender von LOUSTE bei der Jahrhundertfeier

FOURNIERS (1932) beschriebener Fall angeführt: Es handelte sich um eine Syphilis der Großeltern, denen 4 lebende Kinder geboren wurden. Dieser Nachwuchs war jedoch körperlich und geistig minderwertig. Zwei Kinder der nächsten Generation waren mit Bettnässen behaftet und fielen durch Unaufmerksamkeit und Jähzorn auf. Ein Zusammenhang dieser Störungen mit der Syphilis der Großeltern wurde, abgesehen von der Familienanamnese angenommen, weil die antisypilitische Behandlung eine günstige Wendung sowohl in körperlicher als auch in seelischer Hinsicht herbeigeführt hatte.

In den meisten Fällen sind die Kranken mit angeborener Syphilis in der zweiten Generation schwächlich, kümmerlich und anfällig für akute Krankheiten aller Art. Manchmal sind sie auch zu allgemeinen Ernährungsstörungen und Dystrophien geneigt, wie Infantilismus, Zwergwuchs, Zahnmißbildung. Besonders häufig zeigen sich die Erscheinungen der *Nervensyphilis*, und zwar treten die seelischen Störungen in den Vordergrund: geistiges Zurückbleiben, verspätetes Sprechenlernen, hemmungsloses Wesen, abnormer Charakter, Epilepsie, Hysterie, Idiotie, Paranoia, Verfolgungswahn, Neigung zum Selbstmord. Einige französische Autoren meinen, daß *angeborene* Nervenleiden meist nichts anderes sind als eine getarnte angeborene Syphilis der zweiten oder dritten Generation. NIKOLLE (Tunis) betont, daß man bei der großen Verbreitung der Syphilis immer an angeborene Syphilis denken müsse, sobald eine klare Krankheitsursache nicht nachweisbar ist, auch wenn spezifische Erscheinungen fehlen. Ein negativer Befund besage nichts und beruht oft genug auf der Unvollkommenheit der Untersuchungsmittel (stumme Infektion, *Infection inapparente*).

Es fehlt aber andererseits nicht an Fällen, in denen die Enkelkinder von Syphilitikern mit guten körperlichen und geistigen Gaben ausgestattet sind, so daß nur eine genaue Untersuchung die leichten anatomischen und funktionellen Sigmata die von den Großeltern stammende Krankheit erkennen läßt.

Seltener als die angeborene Syphilis der zweiten Generation ist diejenige der *dritten Generation*, wobei die Urgroßeltern die Krankheit auf die Urenkel übertragen haben. Ein solches Vorkommnis erstreckt sich jedoch über einen so langen Zeitraum, daß die Gelegenheit, es bis zum letzten Glied zu verfolgen, nur selten gegeben ist. GAUCHER hat einen Fall dieser Art im Jahre 1916 der Pariser medizinischen Akademie berichtet. Hier ist eine *Vererbung* einer Minderwertigkeit vielleicht möglich auf dem Weg über die endokrinen Drüsen, die besonders während der Geschlechtsreife ihre Wirkung entfalten und das körperliche und geistige Wachstum beherrschen.

Die Lehre von dem Einfluß der Syphilis auf die *innere Absonderung* befindet sich noch im Stadium der Hypothese. Der Nachweis von syphilitischen Veränderungen oder von Spirochäten in Organen wie den Nebennieren und Hoden, bedeutet noch nicht notwendigerweise strukturelle oder funktionelle Veränderungen. Verschiedene dystrophische Störungen werden dem Einfluß der Syphilis auf die endokrinen Drüsen zugeschrieben. Hinsichtlich der Hypophyse ist dieser Zusammenhang besonders deutlich. SIMONDS hat nachgewiesen, daß die Kinder mit angeborener Syphilis oft an Erkrankung der *Hypophyse* leiden mit Endarteritis, Nekrose und miliaren Gummatas. Bei einem 40jährigen Kranken, der eine Beteiligung der Hypophyse aufwies, bestand eine charakteristische Einengung des Gesichtsfeldes, Polyurie, Verlust der Achselhaare sowie Atropie der

Hoden. Bei der *Dystrophia adiposogenitalis* als Folge von angeborener Syphilis (mit positivem Wa.) kann manchmal der Geisteszustand normal sein, aber häufig sind die Patienten inbezill. Andererseits verleiht die Syphilis dem Organismus mitunter auch einen Entwicklungsreiz mit Gewebshypertrophie und besonderer Aktivität, wofür die Frühreife der gut entwickelten syphilitischen Kinder ein Beispiel ist.

4. Die Häufigkeit der angeborenen Syphilis.

Nach der Reichszählung der Geschlechtskranken vom Jahre 1934 betrug in Deutschland der *Jahreszugang* an angeborener Syphilis rund 4000 (1927 7100). Es wurden dabei aber nur diejenigen Kinder erfaßt, welche erkennbare syphilitische Erscheinungen aufwiesen. Diese Zahl bleibt hinter der Wirklichkeit erheblich zurück, da Krankheitserscheinungen in $\frac{2}{3}$ der Fälle nicht deutlich vorhanden sind. Nicht selten treten erst die ersten Zeichen nach $\frac{1}{2}$ —3 Jahren oder sogar noch später bis zum mannbaren Alter auf. Hier kann nur die Familienforschung Klarheit bringen.

Das Befallensein der schwangeren Frauen mit Syphilis betrug in den großstädtischen Krankenhäusern 4%, so daß im Durchschnitt des Reiches mit 2% gerechnet werden muß. Danach stammen jährlich etwa 20 000 Kinder von syphilitischen Müttern ab. Mindestens $\frac{1}{4}$ von diesen erkrankt früher oder später. Die Zahl der syphilitischen Neugeborenen ist nach GOTTSCHALK auf jährlich 8000 Fälle zu schätzen. Von diesen starben 25% im 1. Lebensjahr, was jährlich ein *Verlust von 2000 kindlichen Leben* bedeutet.

LEREDDE nimmt an, daß in Frankreich 4 Millionen Menschen leben, die mit angeborener Syphilis behaftet sind¹.

Die Zahlen der Todesfälle an angeborener Syphilis geben einen gewissen Maßstab für die Schwankungen in der Häufigkeit dieser Krankheit überhaupt. Im *Deutschen Reich* betrug die Zahl der Todesfälle an angeborener Syphilis (berechnet auf 10 000 der mittleren Bevölkerung im Alter von 0—1 Jahren):

1914	1915	1916	1917	1918	1919	1920	1921	1922	1923	1924
7,6	7,7	7,6	8,9	8,9	10,6	9,4	9,6	9,3	10,7	10,3
		1925	1926	1927	1928	1929	1930	1931	1932	
		9,9	8,7	8,2	7,1	5,7	4,6	3,9	2,1	

Es ist also ein erheblicher und andauernder *Rückgang* erkennbar, der voraussichtlich dank der ergriffenen Maßnahmen weiterhin anhalten wird. Ebenso lassen nach dem Statistischen Jahrbuch der *Stadt Berlin* die Todesfälle an *angeborener Syphilis* bei Säuglingen eine starke Abnahme erkennen. Diese haben sich in Groß-Berlin in folgender Häufigkeit ereignet (absolute Zahlen):

1923	1924	1925	1926	1927	1928	1929	1930	1931	1932	1933
228	205	207	193	176	148	126	93	49	31	30

In *Dänemark* ist nach LOMHOLT die angeborene Syphilis seit 1920 von 280 Erkrankungsfällen auf 29 im Jahr zurückgegangen.

Nicht nur vom bevölkerungspolitischen, sondern auch vom wirtschaftlichen Standpunkt aus ist es wichtig, die angeborene Syphilis zu verhüten. Jede

¹ LEREDDE: La syphilis héréditaire et la famille syphilitique, S. 402.

Einschränkung der Maßnahmen zu ihrer Bekämpfung hat eine zukünftige Vermehrung der dauernden Ausgaben für asoziale Elemente zur Folge. An Stelle der aus finanziellen Erwägungen geübten Zurückhaltung bedarf es hier vielmehr einer stärkeren Forderung des aktiven Vorgehens.

Die frühzeitige Erkennung der kindlichen Nervensyphilis bietet dank der erwähnten systematischen Untersuchung der Rückenmarksflüssigkeit und dank der Malariabehandlung in Verbindung mit der Chemotherapie weitgehende Aussichten der Heilung.

5. Die Behandlung der angeborenen Syphilis.

Die Behandlung der angeborenen Syphilis wird heute von zwei Verfahren beherrscht, und zwar von der innerlichen Darreichung des Spirocids und der kombinierten Neosalvarsan-Quecksilberkur in Form von Injektionen. Für die Säuglingssyphilis steht die innerliche Behandlung mit *Spirocid* im Vordergrund. Das Schema der in dem Städtischen Kinderkrankenhaus in Berlin-Lichtenberg üblichen Behandlung wird von ERICH MÜLLER mitgeteilt. Die Behandlung wird in einer einzigen Kur erledigt.

Auch L. F. MEYER tritt für die Anwendung des *Spirocids* ein. Es gelingt, den größten Teil der Kinder durch eine energische Behandlung erscheinungsfrei aufzuziehen. Jedoch ist es nicht möglich, die geistigen Schädigungen, die durch die Spirochäteninvasion gesetzt werden, ganz zu verhüten. Ebenso hat sich nach HUBER das Spirocid bewährt. Seiner einfachen Verabreichungsweise, seiner guten Verträglichkeit sowie seiner besseren Wirksamkeit wegen zieht er es dem Neosalvarsan und der kombinierten Neosalvarsankur vor.

WALDEYER¹ empfiehlt das *Myosalvarsan* intraglutaal bei Säuglingen und Kindern anzuwenden, bei denen die intravenöse Injektion wegen ungünstiger Venen nicht möglich ist. Daneben ist gute Pflege und Ernährung mit Muttermilch erforderlich. Myosalvarsan ist in Aqua dest. bei einer Beschränkung auf ein Mindestmaß an Flüssigkeit aufzulösen. Die Dosis ist abhängig von der Konstitution, dem Alter und Gewicht des Kindes. Im allgemeinen nimmt man pro Kilogramm Körpergewicht 0,015 g Myosalvarsan. Bei der ersten Injektion sind zur Prüfung der Verträglichkeit nur geringe Mengen anzuwenden. Nebenwirkungen örtlicher oder allgemeiner Natur wurden niemals beobachtet; charakteristisch war die schnell einsetzende Hebung des Allgemeinzustandes. Sämtliche Kinder zeigten nach Beendigung der Kur seronegative Reaktionen mit Ausnahme eines Falles. Der Umschlag der Wa.R. trat durchschnittlich schon nach der 6.—7. Injektion ein. Nach WALDEYER ist Myosalvarsan ein reizloses Mittel, das bei richtiger Dosierung von starker antisypilitischer Wirkung ist und bei leichter Injektionstechnik in der Behandlung der kongenitalen Lues als das Mittel der Wahl gelten kann.

HOFFMANN (Bonn) leitet die maximale Frühbehandlung mit 3 Neo- oder Myosalvarsan-Bismogenolkuren ein, bei denen wöchentlich 2mal 0,015—0,02 g Neosalvarsan und 2 mg metallisches Bi pro Kilogramm am gleichen Tage gegeben werden. Die einzelne Kur besteht aus je 12 Einspritzungen beider Mittel, die Pausen sind 5—6 Wochen lang, die Erfolge gut. Bei schwächlichen und erheblich kranken Kindern ist vorsichtiges Einschleichen mit einigen Hg-Einreibungen (0,1 pro Kilogramm) ratsam.

¹ WALDEYER: Dermat. Z. 56 (1929).

Die Behandlung der angeborenen Syphilis bedarf der Mitarbeit der Irrenärzte und der psychiatrisch gebildeten Kinderärzte. Ihre wissenschaftliche Erforschung muß gemeinsam von Geburtshelfern, Dermatologen, Psychiatern und Hygienikern betrieben werden.

Die gegebene Vorbeugung der Syphilis bei dem Kind ist ihre *Verhütung und Behandlung bei den Eltern*. Zunächst hat die Fortpflanzung solange zu unterbleiben, als die völlige Ausheilung bei einem der Partner in Frage gestellt ist (Strafandrohung bei Gefährdung des Verkehrspartners, Eheberatung, Untersuchung der Ehepartner usw.).

Einer der schönsten Erfolge der neuzeitlichen inneren Medizin ist die prophylaktische Behandlung der mit Syphilis behafteten Schwangeren.

Die Behandlung der Mutter während der Schwangerschaft schützt fast regelmäßig das Kind. Die besten Aussichten für die richtige Diagnose und damit auf eine erfolgreiche Behandlung der Schwangeren gewährt die Anstellung und gegebenenfalls Wiederholung der serologischen Reaktion unter Berücksichtigung einer genauen Anamnese.

*Zur systematischen Bekämpfung der angeborenen Syphilis hat der Reichsminister des Innern durch ein Rundschreiben vom 24. Juli 1930 auf folgende Punkte hingewiesen*¹.

Es sind alle schwangeren und entbindenden Frauen, die sich in öffentlichen oder privaten Krankenhäusern befinden oder in Fürsorgestellen beraten werden, unter Vermeidung jeglichen Zwanges *serologisch zu untersuchen*.

Auch wird nachdrücklich gefordert, daß durch organischen Ausbau der Fürsorgemaßnahmen und durch die Zusammenarbeit aller in Betracht kommenden Stellen (Gesundheitsbehörden, Jugendämter, Wohlfahrtsämter, Sozialversicherung, Standesämter, Krankenhäuser, Beratungsstellen, Arbeitsgemeinschaften, Ärzteschaft usw.) die Schwangeren in immer stärkerem Maße und frühzeitig (in den ersten 4 Monaten) den Fürsorgestellen zugeführt werden und von einer *frühzeitigen Blutuntersuchung möglichst allgemein* Gebrauch machen. Die Hebammen sind in der Entnahme und Einsendung des Retroplacentarblutes auszubilden. Kinder mit angeborener Syphilis können nach einer gründlichen Kur bei entsprechender Überwachung in Pflege gegeben werden. Syphilisverdächtige Kinder sollen vor der Abgabe in Pflege 6 Monate hindurch überwacht werden.

Auf die Standesämter ist dahinzuwirken, daß sie *Totgeburten den Gesundheitsämtern melden*, damit diese eine Untersuchung der Frucht auf Syphilis und gegebenenfalls eine serologische Untersuchung und Behandlung der Mutter veranlassen können.

Zur Sicherung aller Maßnahmen gegen die angeborene Syphilis sind vom *Reichsgesundheitsamt* herausgegeben worden: *Ratschläge an Ärzte über die Mitwirkung bei der Bekämpfung der angeborenen Syphilis*. Dieser Drucksache sind Richtlinien für die Unterbringung und Überwachung kongenital-syphilitischer Kinder in Pflegeanstalten beigegeben. Außerdem ist ein amtliches *Merkblatt*² über angeborene Syphilis erschienen.

Die amerikanische Gesellschaft zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten faßt die Behandlung der syphilitischen Schwangeren in folgende *zehn Ratschläge* zusammen (nach HAROLD N. COLE):

1. Bei *jeder* schwangeren Frau sollte eine Wa.R. und eine Präcipitationsprobe des Blutes vorgenommen werden. Ein positiver Befund hat eine große Bedeutung für die Mutter und das zukünftige Wohl des Kindes.

2. 69 und 78% derjenigen Frauen, welche früher zwei oder drei Fehlgeburten überstanden haben, hätten lebende Kinder geboren, wenn sie eine antisiphilitische Behandlung durchgemacht hätten.

¹ Z. Gesdh.verwaltg u. Gesdh.fürs. 1930, 547.

² Zu beziehen von der Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten, Berlin W 62, Einemstr. 11.

3. Eine Behandlung mittels zehn Injektionen eines Schwermetallpräparats während der Schwangerschaft erzielt in 91% der Fälle lebende Kinder, falls die Behandlung vor dem fünften Monat der Schwangerschaft begonnen wurde.

4. Eine frühzeitige und angemessene Behandlung der syphilitischen Schwangeren ist für das Schicksal des Kindes sehr wichtig.

5. Jede syphilitische Frau sollte bei jeder Schwangerschaft behandelt werden.

6. Wenn möglich sollte jede schwangere syphilitische Frau wenigstens 20 Salvarsan- und 20 Schwermetallinjektionen erhalten.

7. Wenn es durchführbar ist, sollte der Behandlungsplan der syphilitischen Schwangeren so gestaltet sein, daß die Behandlung mit der Arsentherapie beginnt und endet. Wenn die Schwangerschaft bereits vorangeschritten ist, ist eine kombinierte Behandlung anzuwenden.

9. Die syphilitische Schwangere ist ein dankbares Objekt für die Arsenbehandlung. Das Auftreten einer Arsenreaktion ist seltener als bei nichtschwangeren Frauen.

10. Offensichtlich bedeutet der Zustand der Schwangerschaft bereits eine Syphilisbehandlung. Ein Fortschreiten der Krankheit und Rückfälle sind bei syphilitischen Schwangeren seltener als bei einer gleichen Gruppe von syphilitischen Frauen, die nicht schwanger waren.

Von Wichtigkeit ist die Frage des *weiteren Schicksals* der Kinder syphilitischer Mütter. WILE und SHAW beobachteten die Kinder aller Mütter mit Früh-syphilis und fanden 1—5 Jahre später 90% am Leben und gesund. Die kritischen Jahre sind jedoch das 7. und 14. Lebensjahr. Die zweite Zahnung und die Pubertät müssen vorübergegangen sein, bevor der Behandlungserfolg ausgewertet werden kann. Hier ist die Mitarbeit der sozialen Krankenhaushäufersorge und des Jugendamtes sowie anderer Organisationen unentbehrlich.

Sowohl in Fällen, in denen während der Schwangerschaft eine offensichtliche Lues, wenn auch ausreichend behandelt, bestanden hat, wie auch in solchen Fällen, in denen eine genügende und frühzeitige Behandlung während der Schwangerschaft nicht erfolgte, ist eine prophylaktische Behandlung der Neugeborenen einzuleiten.

In *Dänemark*, wo die angeborene Syphilis in Welanderheimen sorgfältig behandelt wird, konnte BOAS bei 39 Müttern mit angeborener Syphilis nicht den Schluß ziehen, daß diese Mütter oder ihre Nachkommenschaft erhöhten Gefahren der Gravidität und der Geburt ausgesetzt sind. Nur scheint die Schwangerschaftsnephritis etwas häufiger vorzukommen. 41 Kinder solcher Mütter waren klinisch, serologisch oder bei der Leichenöffnung vollständig frei von Syphilis. Nur bei zwei Müttern wurden Aborte beobachtet.

Durch *Zentralisation* des serologischen Untersuchungswesens im Staatlichen Seruminstitut in *Kopenhagen* ist es möglich gewesen, für alle Syphilisfälle individuelle Personalkarten anzulegen und somit jeden einzelnen Fall zu verfolgen, was für die Kontrolle der Eheschließungen besonders wichtig ist und zugleich das wirksamste Mittel darstellt, um die angeborene Syphilis zu bekämpfen (MADSEN).

Auch für nichtärztliche Kreise dürfte nachstehende Mitteilung über einen Fall von *Familiensyphilis* von Interesse sein. Er legt den Geschichtsforschern nahe, die Ereignisse der Weltgeschichte nicht nur politisch und militärisch, sondern auch *biologisch* zu betrachten und zu beurteilen. Der französische Autor TOURAINE beschreibt eine Familie, die er zwar nicht nennt, die aber nach einigen historischen Tatsachen offensichtlich diejenige von *Napoleon Bonaparte* ist. Der Vater war ein unbedeutender Mann, der sehr aktiv und sehr vergnügungssüchtig war. Er starb schon mit 39 Jahren an Magenkrebs. Nach den

vorliegenden Urkunden ist es wahrscheinlich, aber nicht sicher erwiesen, daß er auch an *Syphilis* litt. Von seinen 13 Kindern starben 4 an Magenkrebs, darunter Napoleon. 5 von den ersten 7 Kindern waren entweder totgeboren oder gingen bald nach der Geburt zugrunde. Die anderen beiden und die letzten 6 lebten bis zur Reife. Die 8 überlebenden Kinder erzeugten als Ergebnis von 47 Schwangerschaften 24 Kinder, die ein erwachsenes Alter erreichten. Unter den Kindern der II. und III. Generation waren viele Fälle mit *körperlichen und geistigen Stigmata*s, wie abnorme Zahnstellung, Drüseninsuffizienz, Bradykardie mit epileptischen Anfällen, BASEDOWsche Krankheit, Zuckerkrankheit, frühe Myopie, Hydrocephalus. Unter den Männern waren viele, die infolge impulsiver und aufgeregter Veranlagung Wutanfällen unterworfen waren. Eine Anzahl Frauen führte ein sehr unregelmäßiges Leben. Der Autor glaubt, daß es sich um eine *Syphilis in der II. und III. Generation* gehandelt hat. Es ist aber sicher, daß wenigstens zwei Mitglieder der III. Generation auch eine Syphilis erworben haben. In allen Familien waren es die ersten Kinder, die am schwächlichsten waren, die später geborenen waren nahezu normal.

IV. Kombination von Syphilis und Krebs.

Die Syphilis verdient unsere Aufmerksamkeit nicht nur wegen ihrer unmittelbaren spezifischen Erscheinungen. Sie besitzt auch Auswirkungen, deren Zusammenhang mit der Ansteckung nicht immer klar erkennbar ist. Hierher ist zu rechnen der *Einfluß, den diese Krankheit auf die Entstehung und Entwicklung bösartiger Geschwülste* ausübt. Primäre *Leberkrebs*e bevorzugen Drüsen, die vorher eine chronische Entzündung und Sklerose durchgemacht haben. Die Syphilis muß für eine der wichtigsten Ursachen dieser Entzündungen und Sklerosen angesehen werden. Die Syphilis scheint einen günstigen Nährboden für das späte Auftreten von *Krebs des Penis* zu bilden, der sich bisweilen auf einer präcancerösen Veränderung, wie der Narbe eines harten Schankers, einer Leukoplakie entwickelt. VILLEMEN beschreibt die unmittelbare Aufwucherung eines Peniskrebses auf einem bakteriologisch und serologisch bestätigten harten Schanker.

Bei einem weiteren Fall einer Kombination von Syphilis und Krebs handelte es sich um einen doppelseitigen *Krebs der Brustdrüsen* von verschiedener klinischer Form (auf der einen Seite ein atrophischer Scirrhus, auf der andern Seite eine hyperplastische Form) nach einer vor 37 Jahren erworbenen und sehr unvollkommen behandelten Syphilis. Ob diese Krebsen, wie gewöhnlich, auf dem Boden einer syphilitischen Entzündung der Brustdrüse entstanden waren, ließ sich nicht mehr feststellen (TOURAINÉ und DUPERRAT).

In einer Abhandlung VEROTTIS werden die *Beziehungen zwischen Syphilis und Krebs* mehr eingehend erläutert. Krebs in der Mundhöhle ist bekanntlich bei Syphilitikern häufig und scheint sich aus der syphilitischen Leukoplakie zu entwickeln. Auch Krebs der Gebärmutter entsteht mitunter aus solchen Leukoplakien. Etwa die Hälfte der Carcinome der Vulva entsteht aus einer Leukokeratosis. Mischformen von Syphilis und Krebs sind in der Nase, an der Unterlippe, der Wange, im Mastdarm und Uterus beobachtet worden. In solchen Fällen wurde der syphilitische Anteil des Prozesses durch die spezifische Behandlung geheilt, während der Krebs weiter wuchs und schließlich den Tod

herbeiführte. Mitunter finden sich die beiden Prozesse nicht in derselben Geschwulst oder geschwürigen Veränderung, sondern haben an verschiedenen Körperstellen *eines* Kranken ihren Sitz, z. B. ein syphilitisches Geschwür an der Zunge und ein Carcinom an der Vulva. Magenkrebs entwickelt sich häufig auf dem Boden eines Magengeschwürs. Dieses ist viel häufiger syphilitischen Ursprungs, als man meist annimmt. VEROTTI sah zwei Fälle von Magengeschwür und Geschwür des Duodenum, die operationslos unter spezifischer Behandlung heilten. Krebs der Speiseröhre kann sich aus einer syphilitischen Stenose entwickeln. LETULLE beschreibt einen primären Lungenkrebs bei einem jungen Mann von 20 Jahren, der an angeborener Syphilis litt. Der beste Beweis einer Beziehung zwischen Syphilis und Krebs ist die Häufigkeit des letzteren bei angeborener Syphilis. Diese erzeugt eine Entartung der Gewebe, die sie für andere krankhafte Zustände empfänglich macht. *Daher dient eine sorgfältige Behandlung der Syphilis zugleich der Krebsverhütung.*

VEROTTI äußert sich über die Syphilis als Krebsursache in folgendem Sinne: Die ursächlichen Beziehungen beider Krankheiten müssen untersucht werden: a) durch die Statistik, b) durch klinische und histologische Beobachtungen, c) durch biologische Reaktionen, d) in bezug auf die Vererbung. Er betont gleichfalls die Häufigkeit der Syphilis bei Krebs des Mundes, wobei die auftretenden Leukoplakien als Zwischenstadien zu betrachten seien. Die Prozentsätze schwankten zwischen 84 und 90%. 50% Leukokeratosen bei Vulvacarcinom. Bei Magenkrebs waren 44% vorher an Magengeschwür erkrankt. Dies sei von Wichtigkeit, weil die Syphilis gastrica ziemlich häufig ist. Selten sei dagegen der Krebs der Speiseröhre, der sich aus einer syphilitischen Stenose entwickle. Auch Krebs der Lunge und des Gehirns kann bei jungen Leuten mit angeborener Syphilis vorkommen. *Wichtig sei die Häufigkeit der positiven Wa.R. bei Krebsfällen* (bei Gebärmutterkrebs in 66%). Auch JAQUEMART und PFEIFFER, die 146 Fälle beobachteten, betonen die Häufigkeit der *Abstammung Krebskranker von syphilitischen Eltern*. Die Syphilis bilde die Erklärung für die Krebsvererbung und auch für die Krebsübertragungen bei Ehegatten.

Während eines Zeitraumes von 9 Jahren standen in Boston 1548 Kranke mit *Krebs des Mundes und der Lippen* unter Beobachtung. Davon litten 122 zugleich an Syphilis. *Von 401 mit Zungenkrebs Behafteten waren 70 syphilitisch* (LUND). Unter den übrigen Patienten war die Syphilishäufigkeit dieselbe wie in der entsprechenden Gruppe der Gesamtbevölkerung. Es ist daher anzunehmen, daß die *Syphilis eine mitwirkende Ursache bei dem Zungenkrebs ist*. Dies trifft bei Krebs der anderen Teile des Mundes weniger zu. Die Behandlungserfolge waren bei der gleichzeitigen Erkrankung an Krebs mit Syphilis wenig befriedigend. Bei denjenigen Kranken mit Syphilis *und* Krebs der Zunge, deren Gewebe mikroskopisch untersucht wurden, zeigte sich eine stärkere Malignität, wenn Syphilis vorlag. Die Hälfte der Kranken war monatelang auf Syphilis behandelt worden, bevor sie dem Krebsinstitut überwiesen wurden. *Es sollte bei jedem Geschwür im Munde, das länger als 2 Wochen dauert, eine mikroskopische Untersuchung vorgenommen werden.*

PONZONI schildert eine syphilitische *Verengerung* der Speiseröhre, die das klinische Bild des Krebses darbot. Es handelte sich um einen Mann von 50 Jahren, der etwas 3 Monate vor der Aufnahme in das Krankenhaus Schwierigkeiten beim Schlucken zeigte. Das Röntgenbild ließ eine *Verengerung des Oesophagus*

mit einer Erweiterung oberhalb derselben erkennen. Auch der Röntgenbefund deutete auf Krebs hin. Der Kranke leugnete eine syphilitische Infektion. Die Reaktion nach WASSERMANN und nach SACHS-GEORGI war aber positiv. Er war verheiratet, seine Frau war jedoch niemals schwanger gewesen. Im Hinblick auf die positiven serologischen Reaktionen wurde eine antisiphilitische Kur mittels Quecksilber eingeleitet. Nach 50tägiger Behandlung hatte der Kranke 8 kg an Gewicht zugenommen und die Verengung der Speiseröhre war im wesentlichen beseitigt. Nach 1 $\frac{1}{2}$ jähriger Beobachtung war das Befinden noch gut. Es ist unmöglich, eine Differentialdiagnose zwischen Krebs und Syphilis vorzunehmen, außer auf Grund des therapeutischen Erfolges. Auch wenn der Kranke durch die antisiphilitische Behandlung geheilt ist, sollte er für einige Zeit unter Beobachtung bleiben im Hinblick auf die Möglichkeit einer Kombination von Krebs und Syphilis und der Entwicklung einer Narbenkontraktion.

ROUX-BERGER erörtert die Schwierigkeiten bei der Differentialdiagnose zwischen *Sarkom* und *Muskelgumma*. Falls Syphilis wahrscheinlich ist, empfiehlt er, eine spezifische Behandlung für einige Zeit zu versuchen. Wenn die Behandlung sich als wirkungslos erweist oder die Natur der Krankheit ungewiß ist, sollte die Geschwulst, wenn sie klein ist, entfernt werden oder, wenn sie groß ist, sollte ein Stückchen zwecks histologischer Untersuchung entnommen werden. Es handelte sich um einen Patienten von 41 Jahren aus Südamerika. Er war ihm mit der Diagnose Rückfall eines Sarkoms des Oberschenkels zugeschickt worden. Der Kranke wurde vor 7 Monaten in seiner Heimat operiert. Er hatte das anatomische *Präparat der Geschwulst* mitgebracht. Die histologische Untersuchung in zwei verschiedenen Pariser Laboratorien ergab, daß es sich um ein *Sarkom* handelte. Bei der klinischen Untersuchung zeigte sich, daß der Oberschenkel stark angeschwollen war und daß unterhalb der Operationsnarbe eine infiltrierende Masse den vorderen Teil des Oberschenkels umfaßte. Trotz der histologischen Diagnose „Sarkom“ war der Autor von diesem Befund nicht überzeugt. Dem Auftreten des primären Tumors waren vor 5 Jahren Anfälle von heftigen örtlichen Schmerzen vorangegangen. Der Rückfall hatte sich mit ungewöhnlicher Schnelligkeit innerhalb weniger Wochen entwickelt und war zu diffus, zu infiltrierend und zu schmerzhaft, um ein „Sarkom“ annehmen zu lassen. Wenn es ein Sarkom von dieser Ausdehnung war, hätte das Bein abgenommen werden müssen. Der Wa. war positiv, jedoch machte der Kranke keine anamnestiche Angaben und hatte 6 gesunde Kinder. Der Autor bestand auf einer Probeexcision, und die histologische Untersuchung ergab das typische Bild einer *syphilitischen Myositis*. (Der Tumor, den der Kranke mitgebracht hatte, war offensichtlich nicht sein eigener gewesen.) Eine energische Behandlung mit Salvarsan und Quecksilber erzielte eine rasche und vollständige Heilung. *Der Fall zeigt die unbedingte Notwendigkeit einer histologischen Untersuchung in solchen Fällen.*

Der Syphilis und *Tuberkulose* ist die Fähigkeit gemeinsam, die Krankheit lange Zeit nach der ursprünglichen, scheinbar geheilten Erkrankung wieder ausbrechen zu lassen. Bei der *Differentialdiagnose* sind folgende Punkte wichtig: Bei chronischer *Lungentuberkulose* sind Tuberkelbacillen meist im Sputum vorhanden. Wenn wiederholte Sputumuntersuchungen negativ sind, muß man daran denken, daß eine *nichttuberkulöse* Erkrankung vorliegt, auch wenn die klinischen Symptome auf eine Tuberkulose hinweisen. Zeichen einer Fibrosis

der Lungenwurzel, die nach der Basis sich ausbreitet und mit geringen Allgemeinerscheinungen einhergeht, sind bei Tuberkulose ungewöhnlich, werden aber bei Syphilis beobachtet. Bei Tuberkulose ist oft trotz ernster Erkrankung keine Atemnot vorhanden, bei Syphilis jedoch ist die Kurzatmigkeit ein auffallendes Symptom. Das Körpergewicht und das Allgemeinbefinden sind oft in nur geringem Maße beeinträchtigt. Ein positiver Wa. zeigt noch nicht an, daß Lungensyphilis vorliegt, jedoch bestätigt die Besserung nach antisymphilitischer Behandlung die Diagnose (BURELL).

V. Ulcus molle.

Eine gewisse Aufklärung hat die Lehre von der Epidemiologie des *weichen Schankers* gebracht. PROFFE betont den wellenförmigen Verlauf der Epidemien und kommt zu dem Ergebnis, daß die Gründe hierfür anscheinend sehr verwickelter Natur seien. Er lehnt die Auffassung ab, das Ulcus molle als Verschmutzungskrankheit anzusehen und verweist auf das oft gegensätzliche Verhalten vom Ulcus molle und Scabies. Die *niedere Prostitution* sei anscheinend die hauptsächlichste Ansteckungsquelle. Die Quellenforschung werde noch am ehesten Klarheit bringen und die Wege zeigen, wie der Ausbreitung der Krankheit entgegenzutreten ist. Diese Auffassung ist zutreffend, denn BREGER hatte schon 1930 nachgewiesen, daß der weiche Schanker eine *exotische Krankheit* ist, deren Virus von Zeit zu Zeit durch den internationalen Verkehr (z. B. Rheinschiffahrt) eingeschleppt wird. Inzwischen hat auch POHLEN an Hand der schwedischen Statistik gezeigt, daß in Schweden ungefähr die Hälfte (48%) aller Ulcusfälle mit bekanntem Infektionsort aus dem Ausland stammen.

PIRZK berichtet über Erfahrungen mit der Behandlung des Ulcus molle mittels der *Streptobacillenvaccine* „Dmelcos“. Die Vaccine wird in Abstufungen von 225, 335, 450, 560 und 675 Millionen Keimen geliefert. Die Injektionen werden je nach der Schwere der Allgemeinerscheinungen in einem Zwischenraume von 2—3 Tagen ausgeführt.

Die Bekämpfung des weichen Schankers ist in den letzten Jahren durchaus erfolgreich gewesen. Die Reichserhebung vom Jahre 1927 hatte aufs Jahr berechnet 7400 Neuerkrankungen ergeben, diejenige vom Jahre 1934 nur noch 3200.

In *Kopenhagen* ist die Krankheit seit dem Jahre 1921 von 10 auf 0,5 (berechnet auf 10 000 Einwohner) zurückgegangen¹.

VI. Lymphogranuloma inguinale.

Das *Lymphogranuloma inguinale* (vierte Geschlechtskrankheit) wurde erst in neuerer Zeit von ähnlichen Krankheiten getrennt und als ein selbständiges Leiden erkannt. Die Eintrittspforte des Erregers befindet sich für gewöhnlich auf der Schleimhaut der Geschlechtsteile. Das Leiden äußert sich hauptsächlich als eine langsam verlaufende Entzündung der Leistendrüsen. Nach kürzerer oder längerer Zeit kommt es zu einem vielfächerigen Durchbruch und zur Fistelbildung. Die Krankheit ist auch deshalb ernst zu nehmen, weil sie in manchen, glücklicherweise seltenen Fällen zu üblen *Folgezuständen* führt. Diese entstehen durch die allmähliche Ausbreitung des Krankheitserregers auf den Lymph-

¹ Reichsgesdh.bl. 1933, 943.

bahnen und durch die Beteiligung der Lymphdrüsen in der Umgebung des Mastdarms. Es kommt weiterhin zu chronischen elephantiasisch-geschwürigen Veränderungen der weiblichen Geschlechtsteile und des Mastdarms sowie zu entzündlicher Mastdarmverengung, Leiden, die zu langem Siechtum und nach Jahren zum Tode führen.

Für die Übertragung der Krankheit durch den Geschlechtsverkehr spricht zunächst die Beobachtung, daß man bei rechtzeitiger Untersuchung meist die ersten krankhaften Veränderungen an den Geschlechtsteilen findet. Ferner befällt die Krankheit so gut wie ausschließlich Personen im geschlechtsfähigen Alter. In der Vorgeschichte der Befallenen läßt sich ein Geschlechtsverkehr, insbesondere auch bei Seeleuten in bestimmten Auslandshäfen, nachweisen. Den stärksten Hinweis geben aber die sogenannten Partnerfälle, d. h. Fälle, in denen ein in geschlechtlicher Beziehung zusammengehöriges Paar von Lymphogranuloma inguinale befallen wird.

Die Krankheit hat eine weitere Verbreitung als man früher angenommen hat. Sie tritt ähnlich wie der weiche Schanker in örtlichen Herden auf und ist anscheinend starken zeitlichen Schwankungen unterworfen.

Die *soziale Bedeutung* des Lymphogranuloma liegt darin, daß sein erstes Stadium vom Kranken selbst und oft genug vom Arzt aus Unkenntnis übersehen und dadurch die Weiterverschleppung gefördert wird. Auch die im Beginn geringfügigen Beschwerden veranlassen den Kranken, nicht rechtzeitig den Arzt aufzusuchen. Sind aber einmal die deutlichen Erscheinungen des Leidens eingetreten, so ist die Voraussage bezüglich der Heilung sehr zweifelhaft.

Nicht nur für den Kranken, der durchschnittlich 12 Wochen, aber auch 6—7 Monate *arbeitsunfähig* wird, sondern auch für die Gemeinde und den Staat spielt die Erkrankung eine wichtige soziale Rolle durch den recht erheblichen Krankenhausaufwand, der den Kostenträgern erwächst. Dies ist besonders der Fall, wenn die chronischen elephantiasischen, geschwürigen Veränderungen der weiblichen Geschlechtsteile und des Mastdarms zu einem dauernden Siechtum führen.

Die *Diagnose* läßt sich durch eine von FREI angegebene *Hautreaktion* sichern. Das aus dem Eiter gewonnene Antigen erzeugt nach intracutaner Injektion bei allen Personen, welche an dieser Erkrankung leiden oder jemals an ihr gelitten haben, am Orte der Einspritzung eine kräftige papulöse Hautentzündung von mehrtägiger Dauer, die nach 2 Tagen abzulesen ist.

Bei der Behandlung des Leidens stehen zwei Verfahren im Vordergrund: Das operative der Drüsenausräumung und das chemotherapeutische mit intravenösen Antimonpräparaten. KALZ berichtet außerdem über Behandlungserfolge mittels *Rekonvaleszentenserum*. 3 Kranke, die das Anfangsstadium der Krankheit zeigten und ein bereits voll entwickelter Fall wurden mit diesem Serum behandelt. Während fast alle Fälle bei den bisher angegebenen verschiedenenartigen Heilversuchen einen monatelangen schweren Krankheitsverlauf zeigten, blieb bei den mit R-Serum behandelten Fällen das fistulöse Stadium aus und die Bubonen resorbieren sich nach 4—6wöchiger Behandlungsdauer. Normalserum zeigt dieser Erfolg nicht, so daß es sich um eine spezifisch virulicide Wirkung durch Antikörper zu handeln scheint.

Bei Prostituierten fand man in 10% eine positive FREISche Reaktion. Von diesen *Virusträgern* können Infektionen bei Männern ausgehen (SCHULMANN).

Zur Eindämmung der Krankheit hat das Reichsgesundheitsamt *Ratschläge an Ärzte über die Mitwirkung bei der Bekämpfung des Lymphogranuloma inguinale* herausgegeben¹.

Die *schwedische* Gesundheitsverwaltung hat durch Rundschreiben vom 28. Februar 1934, betr. die Anzeigepflicht bei Lymphogranuloma inguinale (IV. Geschlechtskrankheit) die Ärzte ersucht, alle Fälle, die von ihnen behandelt oder beobachtet werden, bis Ende 1935 mitzuteilen².

VII. Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten.

Hinsichtlich der Maßnahmen zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten hat BERGER eine zusammenfassende Übersicht über die Auswirkung des Reichsgesetzes im Deutschen Ärzteblatt (1933, S. 207) gebracht.

Umstritten ist noch die Frage, ob eine *allgemeine Meldepflicht* an eine amtliche Stelle ratsam und durchführbar ist. STRUVE wendet sich gegen die Einführung einer solchen Anzeige, jedes einzelnen Geschlechtskranken. Er befürchtet, daß gerade bei den Vollwertigen dadurch die Hemmungen noch verstärkt und daß die Kranken nicht sofort, sondern erst im vernachlässigten Zustand zum Arzt kommen werden. Allerdings müßten alle Mängel in der ärztlichen Registratur rücksichtslos geahndet und beseitigt werden. Trotz aller entgegenstehenden Hindernisse müsse es ferner erreicht werden, daß die Ansteckungsquelle von demselben Arzt untersucht wird, der den erkrankten Partner behandelt.

Zur Frage der allgemeinen Anzeigepflicht nimmt auch Sir GEORGE NEWMAN in einem Jahresbericht des englischen Gesundheitsministeriums (1928) in folgendem Sinne Stellung: Die Maßregeln bei den akuten Infektionskrankheiten können hier nicht als Vorbild dienen. Diese Krankheiten sind von kurzer Dauer. Der Zweck einer Meldung besteht darin, den Gesundheitsbehörden die Möglichkeit zu geben, durch Anordnung der Absonderung und Desinfektion die Allgemeinheit zu schützen. Im Gegensatz hierzu durchlaufen Syphilis und Gonorrhöe während einem langen Zeitraum verschiedene Stadien der Ansteckungsgefährlichkeit und machen es in der Praxis unmöglich, daß anzuzeigende Stadium der Krankheit abzugrenzen. Ferner widerstreben die praktischen Ärzte einer Anzeige venerischer Krankheiten wegen des ihnen anhaftenden üblen Leumunds und aus der Besorgnis, einen nicht wieder gutzumachenden gesellschaftlichen Schaden schuldlosen Einzelpersonen und Familien zuzufügen. Es ist daher anzunehmen, daß die Kranken bestrebt sein werden, die Anzeige dadurch zu vermeiden, daß sie lieber die Hilfe der eine absolute Verschwiegenheit versprechenden Kurpfuscher aufsuchen werden als eine Behandlungsstelle oder ein Krankenhaus.

Wie gering die Zahl der amtlich gemeldeten Fälle selbst bei nur bedingter Meldepflicht sein kann, beweist folgende Mitteilung: In den *Vereinigten Staaten* wird die Zahl der jährlichen Neuzugänge an Geschlechtskrankheiten auf 1 100 000 Erkrankungsfälle geschätzt (423 000 Fälle frischer Syphilis und 679 000 Fälle frischer Gonorrhöe). Tatsächlich sind aber für das Berichtsjahr 1932/33 nur 149 527 Fälle von Gonorrhöe und 234 647 Fälle von Syphilis (insgesamt 384 174) Neuzugänge den Gesundheitsbehörden gemeldet worden. Nur

¹ Reichsgesdh.bl. 1935, Nr 18, 384. — ² Reichsgesdh.bl. 1935, 270.

55,5% der Syphilisfälle und 22% der Gonorrhöefälle wurden angezeigt (Annual Report, U. S. Public Health Service).

MARTENSTEIN berichtet über seine Erfahrungen bei der Durchführung des deutschen Reichsgesetzes zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten und beanstandet, daß die bedingte Anzeigepflicht gemäß § 9 (Säumige, Gemeingefährliche) von den Frauenärzten so gut wie niemals beachtet wird. Auch LION meint, daß die Schwierigkeiten, die aus der eingeschränkten Meldepflicht entstehen, nicht zu verkennen sind. Die Wahrung des Geheimnisses sei in kleinen und kleinsten Gemeinden fast unmöglich, unter Umständen zum Schaden des Kranken. Die Zeit zwischen Abbruch der Behandlung und Wiederaufnahme sei noch durch den Weg über die Gesundheitsbehörden reichlich lang.

Über die sonstigen Schwierigkeiten bei der Eindämmung dieser Leiden berichtet die Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten. Danach ist die *Behandlung* der Minderbemittelten in der Hälfte der Fälle nicht ausreichend gesichert. Durch die Suche nach einem zuständigen Kostenträger vergehen oft wertvolle Tage und Wochen. Besonders trifft dies in den ländlichen Gemeinden zu. In derselben Linie liegt es, wenn *private Versicherungsgesellschaften* in ihren Satzungen grundsätzlich die Geschlechtskrankheiten von der Erstattungspflicht ausnehmen oder eine Beihilfe in das Ermessen des Vorstandes legen. Sowohl Krankenhäuser als auch Wohlfahrtsempfänger lassen in bezug auf die *Verschwiegenheit* zu wünschen übrig. Die ungenügende Höhe der ärztlichen Behandlungshonorare ist Gegenstand häufiger Klagen. Manche Beratungsstellen teilen mit, daß die praktischen Ärzte eine Zusammenarbeit mit ihnen vermissen lassen. Die *Ermittlung der Infektionsquellen* läßt gleichfalls zu wünschen übrig. Der Führer der deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten, SPIETHOFF, hat sich in einem Aufruf an die deutschen Ärzte gewandt und sie unter Betonung ihrer Pflichten gegen das Gemeinwohl auf die Bedeutung der Erfassung der Ansteckungsquellen hingewiesen. Aus den Krankenhäusern wird berichtet, daß mitunter die stationäre Behandlung auf Verlangen des Kostenträgers vorzeitig abgebrochen werden muß und daß manche Krankenkassen grundsätzlich nur einen Krankenhausaufenthalt von 14 Tagen bewilligen. Tripperkranke werden vielfach nur bei schwierigen Komplikationen dem Krankenhaus überwiesen. Die Einweisung besonders gefährlicher Kranker (Prostituierte, Zuhälter) wird aus falscher Sparsamkeit öfters abgelehnt. Man glaubt mitunter, die stationäre Behandlung der Dirnen dadurch ersetzen zu können, daß man ihnen geschlechtliche Enthaltensamkeit zur Pflicht macht.

Die Erforschung der *Ansteckungsquellen* gewinnt immerhin eine wachsende Bedeutung. Nach den Angaben des Rudolf-Virchow-Krankenhauses in Berlin konnten von den Frauen in 78,62%, bei den Männern in 33,48%, der Befragten Auskünfte erhalten werden.

Im Kampf gegen die Syphilis bei *Geisteskrankheiten* soll die von DUVIE angeregte Art von Ermittlungen eine neue Waffe darstellen; bei jedem in den Irrenanstalten aufgenommenen Kranken ist eine Wa.R. vorzunehmen. Ist Syphilis festgestellt, so sind sofort die Angehörigen zu ermitteln und der zuständigen Beratungsstelle mitzuteilen. Diese setzt sich ihrerseits mit dem Hausarzt in Verbindung, und macht ihn auf den Ursprung der Erkrankung des Geisteskranken aufmerksam. Sind die Familienmitglieder nicht unter ärztlicher Beobachtung, so werden sie in die Beratungsstelle vorgeladen, damit

dort die Wa.R. auch bei ihnen durchgeführt werden kann. Wenn eine Behandlung nötig ist, so wird ihre gewissenhafte Durchführung überwacht.

Eine Umfrage bei 75 französischen Departements über die Zusammenarbeit der Irrenpflege mit den Einrichtungen zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten ergab: Unter 55 Antworten gaben 26 an, daß in dieser Beziehung keinerlei Zusammenhang bestand; in 7 Fällen steht das Departementlaboratorium der Irrenanstalt für die nötigen serologischen und bakteriologischen Untersuchungen zur Verfügung; in 3 Departements werden alle neu aufgenommenen Irren grundsätzlich serologisch untersucht, in 7 Fällen besteht eine Zusammenarbeit mit den ärztlichen Behandlungsstellen für Geschlechtskranke und in 2 Departements existiert ein sozialer Fürsorgedienst, der die Durchführung der angeordneten Kuren überwacht. Die Bekämpfung der Syphilis in den *Irrenanstalten* entspricht neben derjenigen bei den *Gefangenen* und *Prostituierten ein wirksames Mittel* zu werden, da sie einen großen Kreis von venerischen Kranken umfaßt. Sie wird nicht nur die Kranken selbst, sondern auch die ihnen näher stehenden Personen vor schwerem Unheil bewahren. Die nötige Behandlung der Angehörigen muß dabei durch einen zuverlässigen Fürsorgedienst überwacht werden.

Mehrere Abhandlungen widmen sich dem Ausbau der *Arbeitsgemeinschaften zur Finanzierung der Behandlung der Geschlechtskrankheiten*. Durch diese Zweckverbände sollen die ansteckenden Geschlechtskranken vollständig erfaßt und ohne falsche Sparsamkeit, aber unter zweckmäßigster Verwendung der vorhandenen Gelder behandelt werden. Dadurch wird eine Zersplitterung der Mittel, die infolge der verschiedenen Zuständigkeiten der Versicherungsträger eintreten muß, vermieden. Auch die Infektionsquellenforschung wird durch die Arbeitsgemeinschaften viel wirksamer gestaltet, ebenso kann durch die geschlossene Organisation einer Abwanderung der Geschlechtskranken aus der ärztlichen Behandlung durch Wechsel des Aufenthaltsortes begegnet werden. Durch eine lückenlose *Meldepflicht an den Vertrauensarzt der Arbeitsgemeinschaft* können die Geschlechtskranken möglichst vollständig erfaßt werden. Diese rein ärztliche Mitteilung hat sich bei der Arbeitsgemeinschaft in Thüringen bewährt, während sonst von seiten der Kassen- und Wohlfahrtspatienten immer wieder Klagen über Bekanntwerden ihrer Erkrankung verbunden mit gesellschaftlichen und wirtschaftlichen Nachteilen laut werden. Neben der restlosen Überwachung der Kranken von Anfang bis Ende erfolgt auch eine *kollegiale Beratung* des behandelnden Arztes durch den Vertrauensarzt der Arbeitsgemeinschaft.

In den letzten Jahren sind in Deutschland folgende *ministerielle Anordnungen und Gesetze* bedeutungsvoll geworden. Eine Verordnung zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten in den *Schulen* hat das sächsische Ministerium für Volksbildung unter dem 12. April 1930 herausgegeben ¹.

Ämtliche *Richtlinien* zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten in den *Gefangenenanstalten* wurden im Jahre 1930 durch das Reichs-Justizministerium erlassen ². Sie enthalten folgende Punkte: Untersuchungszwang eines jeden neu eingelieferten Gefangenen; Behandlungspflicht für die als geschlechtskrank befundenen Gefangenen, wobei diese über die Art ihrer Erkrankung und die

¹ Reichsgesdh.bl. 1930, 373. — ² Reichsgesdh.bl. 1933, 213.

daraus drohenden Gefahren durch den Arzt zu belehren sind. Unter bestimmten Umständen ist der Gefangene zur Behandlung in ein Krankenhaus überzuführen. Die ansteckungsgefährlichen Gefangenen sind so zu unterbringen, daß eine Übertragung ausgeschlossen ist; Regelung bei der Entlassung und bei noch bestehender Ansteckungsgefahr; Benachrichtigung der zuständigen Gesundheitsbehörde. Bei begründeten Verdacht einer Entziehung aus der weiteren ärztlichen Behandlung oder bei besonderer Gefährdung der Umgebung hat die Benachrichtigung so frühzeitig zu erfolgen, daß die Gesundheitsbehörde nötigenfalls sofort Zwangsnahmen treffen kann. Im übrigen wird in den Richtlinien noch die Frage der ärztlichen Aufzeichnungen, Auswahl und Bestellung der behandelten Ärzte, des Wartepersonals und der gesundheitlichen Aufklärung der Gefangenen geregelt.

Die New Yorker Gesundheitsbehörde hat bei den Gefangenen in dem Zuchthaus Sing-Sing Wassermann-Untersuchungen angestellt und den Hundertsatz der positiven Befunde bei Weißen von 12%, bei Negern von 42% ermittelt. (In Deutschland wird die vorsichtig eingeschätzte Durchschnittszahl der syphilitischen Gefangenen mit 15% angenommen.)

Da die Polizeibehörden nicht überall in stande waren, in den Großstädten das *Straßenbild* von den üblichen Erscheinungen des Dirnentums frei zu halten, war es notwendig, den einschlägigen Vorschriften eine mehr klare Fassung zu geben, die zugleich weniger dem subjektiven Ermessen unterliegt. Die wichtigste *Änderung* geht aus der hier folgenden Gegenüberstellung hervor.

Nach dem Gesetz vom 18. Februar 1927:
§ 361, Nr. 16, StGB.

„Mit Haft wird bestraft:

6. wer öffentlich in einer Sitte oder Anstand verletzenden oder andere belästigenden Weise zur Unzucht auffordert oder sich dazu anbietet.“

Nach dem Gesetz zur Änderung strafrechtlicher Vorschriften vom 6. Mai 1933 (Reichsgesdh.bl. S. 441): § 361, Nr. 6, StGB., wird wie folgt gefaßt:

„Mit Haft wird bestraft:

6. wer öffentlich in auffälliger Weise, die geeignet ist, einzelne oder die Allgemeinheit zu belästigen zur Unzucht auffordert oder sich dazu anbietet.“

Das Gesetz gegen die gefährlichen Gewohnheitsverbrecher und über Maßregeln der Sicherung und Besserung vom 24. November 1933 bringt folgende Ergänzung des Strafgesetzbuches:

„Wird jemand nach § 361 Nr. 3—5, 6a—8 zur Haftstrafe verurteilt, so ordnet das Gericht neben der Strafe seine *Unterbringung in einem Arbeitshaus an*, wenn sie erforderlich ist, um ihn zur Arbeit anzuhalten und an ein gesetzmäßiges geordnetes Leben zu gewöhnen.“ „Dasselbe gilt, wenn jemand, der gewohnheitsmäßig zum Erwerbe Unzucht treibt, nach § 361 Nr. 6 zur Haftstrafe verurteilt wird¹.“

Hiernach können im Anschluß an eine strafbare Handlung Landstreicher, Bettler, Trinker, Prostituierte und Zuhälter interniert werden. Es besteht aber keine Möglichkeit, debile, psychopathische, haltlose, triebhafte, arbeitscheue Personen, ohne daß sie eine strafbare Handlung begangen haben, oder wegen Geisteskrankheit oder wegen Geistesschwäche der Heilanstaltspflege bedürfen, gegen ihre Willen unterzubringen. Hier fehlt noch ein *Bewahrungsgesetz*. Erfahrungsgemäß befinden sich unter den geistig minderwertigen Personen solche, die infolge ihrer Willensschwäche, ihrer Haltlosigkeit und ihres

¹ Reichsgesdh.bl. 1934, 39.

Hanges zu einem ungeordneten Leben besonders gefährliche Träger und Verbreiter von Geschlechtskrankheiten sind. Maßnahmen der Aufklärung versagen bei diesen Personen ebenso wie eine Beratung über eine gesundheitsgemäße Lebensweise. Auch eine Zwangsheilung verbürgt bestenfalls die Beseitigung der augenblicklichen Ansteckungsgefahr, verhindert aber nicht eine erneute Erkrankung und nicht den Rückfall in einen ungeordneten Lebenswandel. Solche Personen müssen zu ihrem eigenen Schutze, aber auch zum Schutze der Allgemeinheit in Bewahrung genommen werden, um der von ihnen ausgehenden schweren Ansteckungsgefahr wirksam begegnen zu können, zugleich aber, um die durch die Krankheitsbehandlung entstehenden Kosten herabzumindern. Die deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten erachtet die beschleunigte Einbringung eines Bewahrungsgesetzes für notwendig.

BENECH und CHICLET schildern den Einfluß der Arbeitslosigkeit auf das Anwachsen der Prostitution. Die Arbeitslosigkeit der Frauen begann in Nancy erst im Jahre 1930 eine Rolle zu spielen, ist dann aber in steigendem Maße als Grund für das Hinabgleiten in die polizeilich überwachte Prostitution angegeben worden (1930 in 5,7% der Fälle, 1931 in 15%, 1932 in 18,75%). Dies trifft in gleicher Weise für die geheime Prostitution zu, die nur zum kleinen Teil überwacht werden konnte. Von den geheimen Prostituierten in Nancy, die angeblich durch Arbeitslosigkeit der Gewerbeunzucht verfielen, waren zwei Drittel in ansteckungsgefährlicher Weise erkrankt.

Ein großes Hindernis bei der Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten erblicken BENECH und CHICLET in dem häufigen Ortswechsel der kranken Prostituierten, die infolgedessen nur vorübergehend überwacht und ungenügend behandelt werden. Es wird daher eine zentrale Meldung aller Prostituierten bei der obersten Gesundheitsbehörde empfohlen.

Der Reichsminister des Innern hat durch Erlaß vom 12. Juli 1934 die Wiedereinrichtung von Bordellen ausdrücklich als *unzulässig* erklärt und dabei auf § 17 des Gesetzes zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten hingewiesen: Er sagt:

„Die Vorschriften des § 361 StGB. in der Fassung des Gesetzes zur Abänderung strafrechtlicher Vorschriften, vom 26. Mai 1933, geben hinreichend Handhaben, um ein unfälliges Hervortreten der Prostituierten in der Öffentlichkeit zu verhindern.“

In der Sitzung der Völkerbundskommission zur Bekämpfung des Mädchenhandels wurde von mehreren Rednern die Ansicht geäußert, daß vor allem die Schließung der Bordelle in den Großstädten und in den Hafenplätzen erforderlich ist. Die Vertreterin von Dänemark berichtete, daß dieses Land die besten Erfahrungen mit der Schließung der öffentlichen Häuser gemacht hatte. Kein Mitglied der Gesundheitsämter oder der Polizeibehörden wünschte eine Rückkehr zu dem alten System. Im gleichen Sinne äußerte sich der spanische Delegierte. Allerdings waren alle Redner der Ansicht, daß die Schließung der Bordelle nicht genügt und daß Schritte zur Versorgung und Erziehung unternommen werden müssen¹.

Im Rahmen der Bekämpfung der Geschlechtskranken ist es auch gelegen, wenn in *Thüringen* ein vorbildliches Einschreiten gegen die *Animierkneipen* mit Damenbedienung erfolgt ist. Es sei hier verwiesen auf das Rundschreiben

¹ Brit. med. J. 1935, Nr 3898, 554.

des Ministeriums des Innern, betr. Wirtschaften mit Kellnerinnenbedienung, vom 9. Juli 1934 und dasjenige, betr. die Übertragung von Geschlechtskrankheiten durch Kellnerinnen vom 13. August 1934¹.

POHLEN berichtet mehrfach über die Häufigkeit der Vergehen gegen das Reichsgesetz zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten². Die Zahl der wegen Ausübung des Beischlafs bei noch bestehender Geschlechtskrankheit Angeklagten (Verordnung zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten vom 11. XII. 1918) schwankte in den Jahren 1924—1927 zwischen 700 und 800. Nach Inkrafttreten des Reichsgesetzes vom 18. Februar 1927 bewegen sich diese Zahlen für die Jahre 1928—1930 nur noch zwischen 250 und 300, und zwar vermutlich deshalb, weil laut § 5 des Gesetzes der *Strafantrag nur noch von der geschädigten Person selbst gestellt werden kann*. Unter den Angeklagten befanden sich ungefähr 3mal mehr weibliche als männliche Personen. Zur Verurteilung kamen etwa 80% der Angeschuldigten. Die Höhe der Strafe belief sich bei der Hälfte der Verurteilung auf weniger als 3 Monate Gefängnis, die übrigen wurden zu Gefängnis bis zu 1 Jahr bzw. zu Geldstrafen verurteilt. POHLEN kommt zu dem Ergebnis, daß mit dem *Fehlen der Offizialklage* den Gesundheitsämtern ihre Arbeit in der Bekämpfung der venerischen Gefahr erschwert wird.

Daß eine Verschärfung dieser Strafbestimmung nötig ist, beweisen die Untersuchungen FRIEDMANNs, der bei seinen Kranken durch Befragung feststellte, in welchem Umfang trotz des Bewußtseins krank zu sein, und trotz des ärztlichen Verbots ein Geschlechtsverkehr stattgefunden hat. Von 100 Kranken (73 Männer und 27 Frauen) haben nachweislich 37, ohne gesund erklärt zu sein, den Beischlaf vollzogen, nämlich 31,4% Männer und 51,8% Frauen. Die Häufigkeit der vorzeitigen Wiederaufnahme des Verkehrs war der Dauer der Erkrankung proportional. Noch gefährlicher sind die gänzlich unbehandelten, die es besonders unter den weiblichen Tripperkranken in großer Zahl gibt. Die einen bleiben unbehandelt, weil sie nicht wissen, daß sie krank sind. Die anderen entziehen sich gleichgültig der Behandlung, solange sie beschwerdefrei sind. Jeder Kranke ist aber als Multiplikator anzusehen.

Hinsichtlich des Fürsorgedienstes im Krankenhaus betont LANGER die Notwendigkeit eines solchen Beistandes besonders bei Geschlechtskranken. Diese Aufgabe solle selbständiges Arbeitsgebiet einer sozial geschulten Persönlichkeit sein und verlangt eine Zusammenarbeit zwischen Arzt und Fürsorger. Im einzelnen ist ins Auge zu fassen: die Nachforschung nach der Infektionsquelle, die Heranziehung der Umgebung des Kranken zur Untersuchung (Ehefrau, Hausgenossen, Kinder, Berufskollegen), die Unterhaltung und Beschäftigung der Kranken. Diese Aufgabe ist bei den weiblichen Patienten leichter zu lösen (Handarbeiten) als bei den Männern, empfiehlt sich jedoch auch bei diesen dringend (Krankenhausbücherei). Der Fürsorgedienst besorgt auch die Erledigung von Renten, Mietsangelegenheiten usw., um unnötige sowie auch den Erfolg der Behandlung in Frage stellende Beurlaubungen zu vermeiden. Er stellt sich ferner zur Aufgabe die Unterbringung bei der Entlassung, wie auch die Überwachung der Weiterbehandlung des Kranken nach der Entlassung. Auch GOTTSSTEIN ist der Ansicht, daß das Krankenhaus der Zukunft an den seelischen Bedürfnissen der Kranken nicht achtlos vorübergehen darf. Hier kämen in der Versorgung mit Lesestoff, in der Beschäftigungstherapie, in der

¹ Reichsgesdh.bl. 1934, 1042/43. — ² Reichsgesdh.bl. 1933, 645; 1935, 22.

Erziehung und Belehrung des Kranken, besonders aber in der Erweckung des Willens zur Gesundheit der Krankenhausfürsorge große Aufgaben zu. Folgende Leitsätze JADASSOHNs über diese humanitäre Einrichtung wurden von der Pariser Internationalen Konferenz zur sozialen Abwehr der Syphilis (Mai 1932) angenommen:

1. Personen, die mit einer Geschlechtskrankheit in übertragbarer Form behaftet sind, müssen sofort der Behandlung zugeführt werden, gleichgültig welche Kosten daraus erwachsen; Kostenträger sollen der Staat, die Gemeinden oder die Krankenkassen sein.

2. Es ist dafür zu sorgen, daß der Kranke und seine Familie bei der Behandlung, sei sie ambulant oder stationär fürsorglicher erfaßt werden.

3. Die soziale Fürsorge und die ärztliche Behandlung hat mit der größten Verschwiegenheit zu geschehen. Sie darf niemals den Eindruck erwecken, als ob es sich um eine Armenunterstützung handele.

4. Es empfiehlt sich dringend, jeder Einrichtung für die Behandlung einer größeren Anzahl Geschlechtskranker einen sozialen Dienst anzugliedern.

5. Jede Geschlechtskrankenfürsorge muß grundsätzlich durch sozial eingestellte Ärzte ausgeübt werden. Sie müssen über Erfahrungen auf dem Gebiete der Psychologie der Jugend und der jugendlichen Störungen verfügen. Solche Fachärzte sind in allen größeren Anstalten neben den Venerologen zu berufen.

6. Das für die soziale Arbeit angestellte Personal muß mit dem Arzt Hand in Hand arbeiten. Es hat den Außendienst wahrzunehmen, das heißt, es muß mit den gefährdeten Kranken oder verdächtigen Personen Fühlung nehmen, sei es in deren Behausung, auf der Straße oder in den Vergnügungsstätten, damit die Gefährdeten der Fürsorge und der ärztlichen Behandlung zugeführt werden. Das Fürsorgepersonal hat nach den Infektionsquellen zu forschen sowie die Verkehrspartner zu ermitteln, welche durch den Kranken einer Infektionsgefahr ausgesetzt waren. Es muß dahin wirken, daß die säumigen Kranken die Behandlung wieder aufnehmen. Es soll von vornherein das Vertrauen des Kranken gewinnen und ihn über seinen Zustand aufklären.

7. Diejenigen Personen, welche sich dem Fürsorgewesen widmen, bedürfen einer besonderen Vorbildung. Sie müssen nicht nur auf dem Gebiete der Geschlechtskrankheiten Bescheid wissen, sondern auch wirtschaftliche, juristische und psychologische Kenntnisse besitzen. Es sind nur Personen auszuwählen, die über großen Takt verfügen, wobei eine besondere Prüfung und eine Probezeit nötig ist. In gleicher Weise müssen diejenigen Fürsorgerinnen, welche sich vorwiegend den nichtvenerischen Kranken widmen, daneben aber auch Geschlechtskranke betreuen, besonders vorgebildet sein.

8. Jede Geschlechtskrankenfürsorge muß mit den für eine Arbeitsbeschaffung in Betracht kommenden Stellen zusammenarbeiten. Wenn die Behandlung im Krankenhause lange dauert, ist ein Arbeitsunterricht einzurichten und den Kranken eine Beschäftigung zu ermöglichen.

9. Endlich kann die Geschlechtskrankenfürsorge mittels statistischer und psychiatrischer Erhebungen weitgehend zur Förderung unserer Kenntnisse über diejenigen Einflüsse, welche die Verbreitung der Geschlechtskrankheiten begünstigen, beitragen.

Auch die *Internationale Krankenhausvereinigung*, die im Juli 1933 in Knocke (Belgien) tagte, hat auf die Bedeutung der sozialen Fürsorge bei den an Gonorrhöe und Syphilis leidenden Personen hingewiesen. Außerdem hat sie folgenden Beschluß gefaßt¹.

„Aus ärztlichen und sozialen Gründen sollten an Syphilis und Gonorrhöe erkrankte Personen in *allgemeine* Krankenhäuser aufgenommen werden, soweit diese über Fachärzte verfügen. Zwischen diesen Erkrankten und den übrigen Patienten sollte hinsichtlich der *Unterbringung* und Versorgung sowie der gesellschaftlichen Annehmlichkeiten kein Unterschied gemacht werden. Selbst wenn die Behandlung auf öffentliche Kosten erfolgt.“

Die Internationale Union gegen die venerische Gefahr hat in verdienstvoller Weise eine alle Kulturstaaen umfassende Sammlung der einschlägigen Gesetze herausgegeben. Die Zusammenstellung ist von dem Generalsekretär dieser Union, CAVAILLON, bearbeitet.

¹ Reichsgesdh.bl. 1934, 129.

VIII. Volksaufklärung über Geschlechtskrankheiten.

Auf dem Gebiete der überaus wichtigen Propaganda und Volksaufklärung veröffentlichten CAVAILLON (Internationale Union gegen die venerische Gefahr) und VIBOREL (Office national d'Hygiène sociale, Paris) eine Monographie. Sie bekämpfen die falsche Scham, die Vorurteile und Heuchelei, die einer Aufklärung entgegenstehen. Der Propagandafeldzug fand in Frankreich zunächst unter dem Personal der Eisenbahngesellschaften und der großen Reedereien statt und richtete sich sowohl gegen die Geschlechtskrankheiten als auch gegen die Tuberkulose. Sodann wurde die Mitarbeit der *Tagespresse* gesichert, die ihren ursprünglichen Widerstand gegen eine Erwähnung der Syphilis aufgab und sogar aus eigenem Antrieb Beiträge verlangte. Merkblätter verschiedener Art stehen zur Verfügung (für junge Männer, Mädchen, Arbeiterinnen, Studenten, Mütter, Soldaten, Mittelschüler, Gefangene). Für die in Frankreich wohnenden Ausländer sind Merkblätter in folgenden Sprachen abgegeben worden: deutsch, englisch, spanisch, flämisch, italienisch, polnisch, russisch, serbisch, tschechisch und arabisch. Wanderredner für „polyvalente“ *Vorträge* besuchen das ganze Jahr hindurch nach einem bestimmten Plan die Provinz. Für die Vorführung von Lichtbildern und Bildstreifen stehen besondere *Automobile* mit Projektions-Apparat sowie Lautsprecher zur Verfügung. In den Lichtbildtheatern wurden eine Reihe von Filmen mit großem erzieherischen Einfluß vorgeführt. An einigen vielbesuchten Stellen, z. B. Bahnhöfen, werden auch Tageslichtfilme, die dauernd automatisch laufen, gezeigt. Das *Theater* ist gleichfalls in den Dienst der Propaganda gestellt worden (Le mortel baisier). Nach Überwindung erheblicher Widerstände ist es auch gelungen, im *Rundfunk* Vorträge über Geschlechtskrankheiten zu veranstalten. Einige Thematiken lauteten: „Die Gefahren der nichterkannten Syphilis“, „Die Erfolge des Kampfes gegen die Syphilis“, „Die Syphilis, eine Mörderin der Kinder“, „Wie bereiten wir die Kinder für das Leben vor“?; „Frauen Frankreichs beteiligt Euch an dem Kreuzzug gegen die venerischen Krankheiten“. Sehr bewährt haben sich die Ausstellungen (Wanderausstellungen). Das bunte Plakat ist gleichfalls ein wirksames Werbemittel. Besondere Metallplakate sind für die Seeleute auf den Schiffen sowie für die öffentlichen Bedürfnisanstalten bestimmt.

Die Kranken lernen so die persönliche, familiäre und soziale Gefährlichkeit einer vernachlässigten Syphilis begreifen. Hunderttausenden wird zugerufen: „Die Syphilis ist übertragbar, sie ist gefährlich, wenn ihr euch vor dieser Krankheit nicht bewahrt habt, laßt euch behandeln, um Erblindung, Gehirnerweichung, Geistesstörung zu vermeiden! Laßt euch behandeln, um eure Kinder nicht unglücklich zu machen“! Wenn solche Ratschläge auch zunächst mit Achselzucken aufgenommen werden, so zwingt ihre Wiederholung doch zur Aufmerksamkeit und überzeugt. Viele Kranke, die bisher der Behandlung fernblieben, werden erstmalig den Arzt aufsuchen. Auch werden die Säumigen veranlaßt, die vorzeitig unterbrochene Behandlung wieder aufzunehmen.

Die Rundfunkstation *Radio-Paris* hat einen besonderen Ausschuß für die Volksaufklärung eingesetzt, dem die namhaftesten Sachverständigen angehören. Dabei muß jeder Ansager einige Minuten vor Beginn des Vortrags über Geschlechtskrankheiten dieses Thema, die Zeit des Anfangs und des Schlusses verkünden, damit diejenigen, welche die Belehrung nicht anhören wollen, den

Lautsprecher ausschalten können. Diese Maßregel fand eine weitgehende Zustimmung der Bevölkerung.

In *Reading* (Pensylvania) wurde nach PINNEY ein groß angelegter Feldzug gegen die Geschlechtskrankheiten mit allen Mitteln, die der hygienischen Aufklärung zur Verfügung stehen, durchgeführt. Der Kampf gegen die nichtärztliche und verspätete Behandlung hatte den Erfolg, daß der *Besuch der Sprechstunden der Fachärzte bedeutend zunahm*. Ärzte, Lehrer und Geistliche beteiligen sich an der Aufklärung.

YARROS versuchte, die im Krankenhaus befindlichen Kranken in sozialhygienischer Beziehung durch Vorträge und Aussprachen zu erziehen. Als Ergebnis konnte die Erweckung eines Verantwortungsgefühls und die regelmäßigere Durchführung der Behandlung festgestellt werden; auch wurde der Rat der Krankenhausärzte durch die Angehörigen der Geschlechtskranken stark in Anspruch genommen.

In Preußen sind durch Erlaß des Ministers für Wissenschaft, Kunst und Volksbildung vom 18. April 1933 *Richtlinien für die sexuelle Belehrung der Jugend* aufgestellt worden¹. Danach soll diese Frage nicht im Sinne einer reinen *Nützlichkeithetik* im Rahmen der unterrichtlichen Behandlung venerischer Erkrankungen gelöst werden. Vielmehr kommt es auf eine *sittlich-religiöse Gesamterziehung* an. Auch sollen sexuelle Belehrungen nicht im größeren Kreise stattfinden. Grundsätzlich sind sie Sache des *Elternhauses*. Damit erwachsen den Elternabenden besondere Aufgaben. Erst wenn das Elternhaus versagt, werden geeignete Lehrer oder Lehrerinnen durch individuelle Behandlung die Aufgabe übernehmen müssen.

Richtlinien für die Gestaltung der sexuellen Belehrung in den badischen Schulen enthalten folgende Bestimmungen:

1. Die sexuelle Belehrung in den Schulen soll sich auf die Sekundaner und auf die diesen entsprechenden Altersklassen der Schüler der Fortbildungs-, Gewerbe- und Handelsschulen erstrecken.

2. Gegenstände dieser Belehrung sollen sein:

a) Die Beziehungen zwischen Geschlechtstrieb und Sittlichkeit, mit besonderer Betonung der persönlichen und sozialen Verantwortung;

b) Biologie der Fortpflanzung;

c) der Zusammenhang von Geschlechtstrieb und Gesundheitsgefahren.

3. Die Belehrung über diese Gegenstände soll in der Hand des Arztes, bei Schülerinnen in der Hand der Ärztin, wenn jeweils eine hierfür geeignete Lehrkraft zur Verfügung steht, liegen.

4. Die sexuelle Belehrung soll im Zusammenhang mit der Erörterung allgemein-hygienischer Fragen erfolgen, und zwar im Klassenverband oder in nicht zu großen Gruppen, im Rahmen des Unterrichts, einmalig etwa 2 Stunden umfassend.

Zur *Aufklärung der Pflegepersonen* über Geschlechtskrankheiten hat die American Social Hygiene Association nachstehende kurzen *Leitsätze* aufgestellt.

1. Syphilis und Tripper sind ernste übertragbare Krankheiten und bedeuten eine Gefahr für die Volksgesundheit;

2. Syphilis und Tripper sind ebenso wie Tuberkulose Familienkrankheiten und werden auch durch den engen Kontakt in der Wohnungsgemeinschaft übertragen;

3. der Schutz der Familie und der Allgemeinheit gebietet die ärztliche Untersuchung aller ansteckungsverdächtigen Personen;

¹ Reichsgesdh.bl. 1933, 478.

4. die angeborene Syphilis ist in 95% der Fälle vermeidbar, wenn eine regelrechte Behandlung vor dem 5. Schwangerschaftsmonat begonnen und mit Ausdauer durchgeführt wird;

5. die Blutuntersuchung ist ein wesentlicher Bestandteil der Untersuchung einer Schwangeren, denn die Syphilis macht während der Schwangerschaft meist keine Erscheinungen;

6. Die Abnahme der angeborenen Syphilis führt zu einem Rückgang der Totgeburten und einer Verminderung der Säuglingssterblichkeit;

7. die vorbeugende Behandlung der Augen bei den Neugeborenen hat die gonorrhöische Augentzündung zum Verschwinden gebracht. Die angeborene Syphilis des Auges kann durch Behandlung der Syphilis während der Schwangerschaft verhütet werden;

8. wenn bei seronegativer Syphilis im Frühstadium eine regelrechte und lückenlose Behandlung während mindestens eines Jahres stattfindet, kann eine Heilung in 95—98% der Fälle erzielt werden;

9. die meisten Syphilisfälle werden rasch der Ansteckungsgefährlichkeit entkleidet, wenn sie energisch mit Salvarsan und Schwermetallen behandelt werden. Jedoch ungenügend behandelte Fälle werden erneut ansteckungsfähig und eine Gefahr für die Umgebung des Kranken;

10. der Tripper bei kleinen Mädchen erfordert eine Untersuchung aller Angehörigen der Wohnungsgemeinschaft;

11. da Krankheitserscheinungen oft nicht bemerkbar sind, werden Tripper und Syphilis durch Personen übertragen, die von ihrer Infektion keine Ahnung haben;

12. die Familie und die Bevölkerung würden durch eine periodische allgemeine gesundheitliche Untersuchung am besten geschützt werden. Dabei ist nach Syphilis und Gonorrhöe zu fahnden.

IX. Geschlechtskrankheiten in Industriebetrieben.

In den Vereinigten Staaten wurde festgestellt, daß in den großen *Industriebetrieben* die Geschlechtskrankheiten einen wichtigen Posten unter den versteckten Verlusten für den Unternehmer darstellen. Nur der Mann in gutem Gesundheitszustand kann sein Bestes leisten. Der geschlechtskranke Arbeiter ist aber zum mindesten ein gleichgültiger und nur mit Unterbrechungen arbeitender. Aber auch derjenige, welcher zu Hause kranke Kinder oder eine kranke Frau hat, kann nicht alle seine Kräfte dem Betriebe widmen. Alles was den Arbeitserfolg beeinträchtigt, schädigt die Industrie. Man hat daher neben einer planmäßigen Aufklärung *vorbeugende ärztliche Untersuchungen* sowohl beim Eintritt in die Stellung als auch nachher in regelmäßigen Zeitabschnitten eingeführt. Es zeigte sich, daß ein solcher Schritt zur Gesundung die Leistungsfähigkeit der Belegschaft hob und sich wirtschaftlich bezahlt machte. Im einzelnen ist folgendes zu berichten:

GARNER bespricht die Syphilis von diesem Standpunkt aus: Der Primäraffekt, der auch auf die Arbeitsfreude des Betroffenen ungünstig einwirkt, bedeutet eine Gefahr der Übertragung im Betriebe, dazu kommt später die Gefährdung der Mitarbeiter und der Allgemeinheit infolge von Gehirn- und Nervenerkrankungen. An statistischen Daten erwähnt er aus den Vereinigten Staaten, daß unter den Bewerbern um Verwendung bei der Eisenbahn sich fast 10% mit syphilitischer Erkrankung befanden, unter Krankenhauspatienten waren von den Eisenbahnern 11,7%, von den Landwirten jedoch nur 1,4% syphilitisch infiziert.

Bei der Ohio-Eisenbahn wird nach MILHOLLAND anlässlich der Aufnahmeuntersuchung und bei den periodischen Untersuchungen das Vorliegen von

Syphilis, insbesondere Nervensyphilis sorgfältig geprüft. Angestellte in ansteckungsfähigem Zustand werden aus jedem Dienst zurückgezogen. Diejenigen mit Nervensyphilis werden von der Lokomotive, von dem Fahrdienst und ähnlichen verantwortungsvollen Beschäftigungen entfernt sowie aufgefordert, sich unter Überwachung des Betriebes behandeln zu lassen. Sie können zu ihrer früheren Beschäftigung nur zurückkehren, nachdem eine Sicherheit gegeben ist, daß der Behandlungserfolg zufriedenstellend ist. Diese Leute werden von Zeit zu Zeit nachuntersucht und, wenn ihr Zustand einwandfrei ist, werden sie nicht aus dem Dienst genommen. Ein Lokomotivführer mit Nervensyphilis ist jedoch für den Fahrdienst dauernd ungeeignet.

Unter den Eisenbahngestellten Englands übersteigt die Zahl der Syphilitiker nicht 5%. Dies mag an dem Umstand liegen, daß Bewerber, die syphiliskrank befunden werden, von vornherein zurückgewiesen werden, zum Teil mag es auch bedingt sein durch die frühzeitige Ermittlung der Krankheit gelegentlich der periodischen Untersuchungen. GARNER empfiehlt, infizierte Bewerber zurückzuweisen und alle zeitweilig abzulösen, die an einer ansteckungsgefährlichen aktiven Syphilis leiden. Unter Mitwirkung der Vertrauensärzte und Augenärzte können 45—50% aller syphiliskranken Eisenbahner schon ermittelt werden (durch einfache Untersuchung der Augen, Gang, Tremor, Reflexe), bevor der Zustand soweit vorgeschritten ist, daß der Patient dienstuntauglich wird und ihm nicht mehr geholfen werden kann.

Die Eisenbahngestellten sind in *Frankreich* einer periodischen *körperlichen* Untersuchung unterworfen. In Bordeaux und Toulouse sind die Beratungszentren mit modernen Laboratorien und klinischen wissenschaftlichen Apparaten ausgestattet (Röntgenapparaten, chirurgische Einrichtungen, bakteriologisches und chemisches Laboratorium, Tuberkuloseberatung, Mütterberatungsstelle, Säuglingsuntersuchung). Untersuchungen von Nase, Hals, Auge sind vorgesehen. Auf Syphilis wird ein besonderes Augenmerk gerichtet. Eine obligatorische Untersuchung findet abgesehen von der Neueinstellung statt, wenn ein Angestellter längere Zeit dienstuntauglich war (DE BOISSAZOU).

Seit dem Jahre 1916 wurden die Angestellten der französischen *Nordbahn* zwecks Behandlung der Syphilis nach dem Prophylaktischen Institut in Paris überwiesen. Während der 11 Jahre von 1920—1930 wurden aus dem Dienstbereich der Eisenbahn 961 Kranke dort untersucht. Nicht weniger als ein Viertel davon litt an Syphilis. Aus 100 Krankengeschichten ergab sich, daß 58 Kranke einen normalen Liquor hatten, bei 42 war er krankhaft verändert. Unter den 58 mit normalem Liquor litten 34 an Schanker. 11mal handelte es sich um eine alte Syphilis, die anderweitig diagnostiziert worden war, und in 13 Fällen wurde die Diagnose erst in dem Institut gestellt. Unter den 42 Patienten mit krankhaft veränderter Rückenmarksflüssigkeit zeigten 20 keine klinischen Erscheinungen, 10 hatten *Tabes*, 7 *allgemeine Paralyse*, 1 spastische Paralyse, 2 Neuroretinitis und 2 Hemiplegie. *Die große Anzahl nicht erkannter Syphilisfälle zeigt den Wert der Untersuchung der Rückenmarksflüssigkeit.* Eine systematische Prüfung des Liquors bei jedem Syphilitiker läßt erkennen, daß eine *symptomlose syphilitische Meningitis ohne Nervenerscheinungen häufig ist.* Wird diese verborgene, syphilitische Meningitis erkannt und sorgfältig behandelt, so kann mancher Fall von *Tabes* und *Paralyse* vermieden werden. Dies ist auch bei Kraftwagenlenkern, die für das Leben anderer verantwortlich sind, besonders wichtig.

Im Staate *Michigan* wurde ein Gesetz erlassen, nach dem die Führer von Mietautos ein amtliches Gesundheitszeugnis aufweisen müssen. Ein solches ist abzulehnen, wenn der Bewerber weniger als 50% Sehschärfe auf jedem Auge hat, wenn sein Gehör weniger als 75% des normalen beträgt und wenn er klinische und serologische Zeichen der *Syphilis* oder einer Krankheit des Nervensystems aufweist. Falls der Bewerber den gesetzlichen Anforderungen entspricht, kann er einen Führerschein für die Dauer von *zwei* Jahren erhalten.

Viele Unfälle sind die Folge eines durch Syphilis beeinträchtigten Nervensystems. Etwa 5% der Menschen, die sich mit Syphilis infiziert haben, erkranken an Tabes. Wenn Syphilis in einer aktiven Form vorhanden ist, zeigen die Kranken einen Mangel an Muskeltonus. Die Muskeln antworten langsamer auf die Nervenimpulse. Daher ist der Kranke für Unfälle und Verletzungen mehr geneigt. Syphilitische erleiden mehr Unfälle als Nichtsyphilitiker. Syphilitiker aber sind im Gegensatz zu anderen Patienten ambulante Kranke und daher den Verantwortlichkeiten des Lebens unterworfen. Gleichzeitig erleiden sie aber eine Minderung ihrer moralischen, geistigen und körperlichen Leistungsfähigkeit. Sorgfältige Behandlung ist das beste Mittel der Vorbeugung.

BARTHÉLEMY beschreibt eine Reihe von Erkrankungsfällen, bei denen Erscheinungen der Syphilis durch *gewerbliche Unfälle* provoziert worden sind. Es handelte sich um tertiäre Syphilis, Knochen- und Gelenksyphilis, Sarkocele und Tabes. Diese *posttraumatische Syphilis* ist selten im Vergleich mit den zahlreichen Syphilitikern, die verletzt werden, ohne daß eine solche Wirkung eintritt. Die Voraussetzungen, welche die Entstehung einer posttraumatischen Syphilis begünstigen, sind nicht bekannt. Der Arzt sollte eine antisiphilitische Behandlung bei Unfällen alter Syphilitiker einleiten.

Auch nach HINDS-HOWELL können Unfall und Shock, die Erscheinungen einer Nervensyphilis, die jahrelang schlummerte, zur Entwicklung bringen. Der Kutscher eines Pferdeomnibus, der sich scheinbar eines guten Gesundheitszustandes erfreute, fiel von seinem Kutscherbock. Er war 2—3 Tage bettlägerig. Als er wieder aufstand, war er auf den Beinen sehr schwach und schwankend. Die Untersuchung ergab ein deutliches Bild von Tabes. Mitunter entwickeln sich auch die Erscheinungen der Gehirnerweichung im Anschluß an einen Unfall.

In Deutschland gewährt das *Gesetz über den Aufbau der Sozialversicherung*, vom 5. Juli 1934¹, die Möglichkeit, planmäßige Reihenuntersuchungen in gemeinsamer Arbeit der Versicherungsträger eintreten zu lassen. Die Arbeitsfront hat die regelmäßige Gesundheitsbeobachtung in den Betrieben (ärztliche Einstellungsuntersuchung und laufende ärztliche Untersuchung) in ihr Arbeitsprogramm aufgenommen.

Hier verdient auch Erwähnung, daß die deutschen Lebensversicherungen einen gemeinsamen *Gesundheitsfürsorge- und Lebensverlängerungsdienst* eingerichtet haben. Dieser gewährt den Versicherten eine regelmäßige freie ärztliche Untersuchung und Beratung (Deutsche Zentrale für Gesundheitsdienst der Lebensversicherungen, Berlin-Zehlendorf-West).

¹ Reichsgesdh.bl. 1934, 667.

X. Die Reichszählung der Geschlechtskranken vom Jahre 1934.

Nach der *Reichserhebung über die Häufigkeit der Geschlechtskrankheiten vom Jahre 1934* kamen auf das Jahr berechnet 225 000 Neuzugänge in ärztliche Behandlung. Allein schon der *Tripper* mit 175 000 Neuerkrankungen ist immer noch die *verbreitetste Infektionskrankheit*, die wir kennen. *Alle 2 Minuten wird in Deutschland ein Mensch mit einer Geschlechtskrankheit infiziert*. Dabei kommt etwa die Hälfte der weiblichen Tripperfälle überhaupt nicht zur ärztlichen Beobachtung. Zwei Drittel der Neuzugänge treffen auf das männliche und ein Drittel auf das weibliche Geschlecht.

Die Zählung von 1934 ergab im Vergleich zu derjenigen vom Jahre 1927 eine *Abnahme* um 38,8% bei dem Tripper und um 44,6% bei der Syphilis.

Die höchste Erkrankungsziffer wurde im 5. und 6. Lebensjahrhundert ermittelt. Beim weiblichen Geschlecht ist die Abnahme wesentlich geringer als beim männlichen. Unbefriedigend bleibt insbesondere der Rückgang bei dem chronischen Tripper der Frau sowie bei der weiblichen sekundären Syphilis.

Mit Bezug auf den *Familienstand* sind die Erkrankungsziffern bei beiden Geschlechtern der Größe nach wie folgt zu ordnen: *Geschiedene*, Ledige, Verheiratete und Verwitwete. Das Überwiegen der Geschiedenen ist darauf zurückzuführen, daß gerade die geschlechtliche Ansteckung selbst häufig zur Ehescheidung führt.

Hervorzuheben ist die starke Verseuchung der *Großstädte*. Ebenso wie in früheren Jahren hatten die Hafenstädte hohe Erkrankungsziffern aufzuweisen. Die Erkrankungszahlen nehmen mit der Größe der Gemeinden zu. Am gesündesten stehen die rein ländlichen Gebiete da.

Die Gefahr während des Lebens in dem Zeitraum zwischen 15 und 49 Jahren an *Tripper* zu erkranken, betrug bei Männern (auf je 100 Personen berechnet) in *Hamburg* 62, in *Köln* 40 und in *Berlin* 39. Bezüglich der Syphilis beläuft sich die Infektionsgefahr bei beiden Geschlechtern in *Hamburg* und *Köln* auf 8, in *Berlin* auf 4,5%.

Durch die Geschlechtskrankheiten wird bei Millionen von Menschen das Wohlbefinden zeitweilig oder dauernd beeinträchtigt, ihr Auftreten bedeutet eine ungeheure Verschwendung an menschlicher Gesundheit, Arbeitskraft und Lebensfreude.

Über die Größe der *Sterblichkeit an Syphilis* vermag die amtliche Todesursachenstatistik, nach der im Deutschen Reich nur 0,4% aller Sterbefälle auf Geschlechtskrankheiten überhaupt zurückzuführen sind, keine ausreichende Auskunft geben. Dagegen liefert die seit dem Jahre 1925 unter Anlehnung an das schweizerische Vorbild in *Nürnberg* eingeführte vertrauliche Sterbekarte für Personen von mehr als 20 Jahren wesentliche bessere Ergebnisse. Danach sind in *Nürnberg* im Durchschnitt der Jahre 1925—1932 unter 24 632 eingegangenen Sterbekarten 520 Luesfälle, d. h. 2,11% gezählt worden. Die einmalige *Magdeburger* kombinierte Todesursachenstatistik für die Jahre 1926 bis 1930, bei der neben den Hauptkrankheiten auch noch die in den Sterbekarten angegebenen *Nebenbefunde* ausgezählt worden sind, ergab neben 371 Sterbefällen an angeborener und erworbener Syphilis sowie an syphilitischen Folgekrankheiten, *Tabes*, *Paralyse* und *Aneurysma*, noch 86 Fälle solcher Nebenkrankheiten. Eine auf Grund der gleichen Methode durchgeführte *Obduktionsstatistik*, bei der die einzelnen Sterbefälle nach den anatomisch fest-

gestellten Todesursachen sowie nach den vorhergegangenen klinischen Befunden ausgezählt wurden, ergab für die Jahre 1928/1930 insgesamt 74 Fälle anatomisch sichergestellter Syphilis als Hauptkrankheit sowie 68 als *Nebenkrankheit*; dagegen wurden auf Grund des klinischen Befundes nur 57 als Haupt- und 17 als Nebenkrankheit bezeichnet. Die Obduktionsstatistik des *Rudolf-Virchow-Krankenhauses* in Berlin offenbarte für die Zeit vom Januar 1910 bis März 1916 bei 8500 Protokollen 500mal, d. h. 5,88%, syphilitische Veränderungen. In der Zusammenfassung kommt GOTTSCHALK zu einem als Minimum angenommenen Satz von 3—4 Syphilissterbefällen auf 10 000 der Bevölkerung. Es schätzt die absolute Zahl der jährlichen Todesfälle im Deutschen Reich auf 15000.

Für *Italien* wird diese Zahl mit 55 647 angegeben. OSLER schätzt die in *England* auf die Syphilis zurückführenden Sterbefälle auf 19 498.

XI. Weitere statistische Mitteilungen.

Es genügt nicht, die Beobachtung der Verbreitung der Syphilis und Gonorrhöe auf das Deutsche Reich zu beschränken, vielmehr sind auch die Anstrengungen und Erfolge anderer Länder in Betracht zu ziehen. Hier muß auf die Verhältnisse in den *skandinavischen Ländern* eingegangen werden, da sie ja allein über *fortlaufende* Zahlenangaben verfügen und ihre weit zurückweichenden Erfahrungen wertvoll sind. In *Stockholm* betragen die Verhältniszahlen der Erkrankungen an *Syphilis* bei Männern (auf 1000 männliche Einwohner berechnet) während der Jahre 1927—1933: 1,9, 1,8, 1,2, 1,4, 0,6 und 0,3. Eine geringe Abnahme zeigte im gleichen Zeitraum die Gonorrhöe: (16,9—16,8—16,1—22,8 14,2—13,1 und 11,5).

In *Kopenhagen* hatte die Syphilis bei *beiden* Geschlechtern in dem fünfjährigen Zeitraum von 1918—1922 noch eine Häufigkeit von 4,1 auf Tausend, sowie 1923—1927 von 2,3⁰/₁₀₀. Diese Ziffern beliefen sich in den Jahren 1928—1934 auf 1,6—1,5—1,4—0,9—0,4—0,3 und 0,4. Die entsprechenden Zahlen für die Gonorrhöe betragen: 13,3—10,4—9,8—9,3—8,7—7,5—7,1—7,0—7,1.

Für *Oslo* ergibt sich für die *Syphilis* (beide Geschlechter auf 1000 Einwohner) folgende Zahlenreihe:

1918	1919	1920	1921	1922	1923	1924	1925
2,7	3,6	2,8	2,6	3,1	2,8	2,8	2,3
1926	1927	1928	1929	1930	1931	1932	
1,9	3,1	2,5	1,6	1,2	7,2	5,4	

Tripperfälle wurden in Oslo bei *beiden* Geschlechtern in folgender Häufigkeit ermittelt (auf 1000 Einwohner):

1918	1919	1920	1921	1922	1923	1924	1925
6,0	7,6	6,7	7,4	7,6	7,9	10,6	10,8
1926	1927	1928	1929	1930	1931	1932	
7,9	11,0	11,0	8,9	9,0	7,7	7,1	

Die obigen Zahlenreihen zeigen, daß in Stockholm und Kopenhagen bei der Bekämpfung der Syphilis beachtenswerte Erfolge erzielt worden sind und daß auch die Gonorrhöe einen, wenn auch langsamen Rückgang aufzuweisen hat.

In Norwegen dagegen, wo aus wirtschaftlichen Gründen der Kampf gegen die Geschlechtskrankheiten nur unzureichend durchgeführt wurde und ein

neuzeitlicher Gesetzentwurf seit Jahren sich im Stadium der Erwägung befindet, ist ein Rückgang der Erkrankungen ausgeblieben.

In einer interessanten Arbeit über Erfahrungen auf dem Gebiete der Geschlechtskrankheiten im *Kriege* berichtet JULIUS K. MAYER über eine epidemiologische Tatsache, die bisher wenig Beachtung gefunden hat. Die Gesamtzahl der Geschlechtskrankheiten belief sich bei den Besatzungs- und Feldtruppen des *Deutschen Heeres* im ersten Kriegsjahr auf 94000, im zweiten Kriegsjahr auf 135000 und im dritten Kriegsjahr auf 121000. Bei einem Vergleich mit der Friedenszeit erweisen sich die in den Kriegsjahren ermittelten Zahlen als niedriger. Es ist aber nicht zulässig, daraus ohne weiteres günstige Schlußfolgerungen zu ziehen. Die Erkrankungszahlen während des Friedens *mußten* verhältnismäßig hoch sein, da die Soldaten in demjenigen *Alter* standen, das allgemein die stärkste Beteiligung an Geschlechtskrankheiten aufweist. Während des Krieges waren aber auch diejenigen Altersklassen eingezogen, welche im Frieden überhaupt keine nennenswerte Verseuchung zeigen. „Wenn wir also im vierten Kriegsjahre die relative Vorkriegsziffer der Armee erreicht finden, so beweist dies in Wirklichkeit im Hinblick auf den verschiedenen Altersaufbau der Soldaten eine wesentliche stärkere Durchseuchung als im Frieden. Man überlege sich, was es bedeutet, wenn bei einer Kriegsstärke von mehr als den zehnfachen der Friedensstärke der prozentuale Anteil der Geschlechtskranken in gleicher Höhe vorhanden ist“. Schließlich ist es vom Standpunkt der Erhaltung der Rasse nicht gleichgültig, ob die erkrankten Militärpersonen verheiratet waren oder nicht.

Für *England* schätzt TYTLER BURKE die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen an Syphilis und Gonorrhöe auf 200000. In den öffentlichen Behandlungsstellen erschienen erstmalig nur 50000 Kranke. Von diesen brachen 15000 die Behandlung vorzeitig ab „und verbreiten die Geschlechtskrankheiten auf gesunde und unschuldige Volksgenossen“. Der Autor empfiehlt die Einführung einer *Behandlungspflicht* und Zwangsbehandlung.

In den *Vereinigten Staaten* belief sich in dem letzten Berichtsjahr der Zugang an neuen Infektionen auf 1550000, davon 518000 Fälle frischer Syphilis und 1037000 Fälle von Gonorrhöe.

Ein neueres Beispiel einer *endemischen Syphilis* in *Bulgarien* schildert MACKENZIE:

Unter 33331 Einwohnern wurden 30323 untersucht und 2343 als infiziert befunden. In einigen Dörfern war bei der *Hälfte* der Bevölkerung der Befund klinisch oder serologisch positiv. Es handelt sich meist um eine angeborene Syphilis. Man nimmt an, daß die Krankheit schon während des Krimkrieges (1856—1858) durch Truppen dort eingeschleppt wurde. Auch während des Balkankrieges (1912—1913) brachten Flüchtlinge aus Thrazien die Krankheit dorthin. In einem Dorf waren 28% der Primäreffekte extragenital (gemeinsamer Gebrauch von Handtüchern und Trinkgefäßen).

Die umherziehenden *Zigeuner* leben unter den ungünstigsten hygienischen Verhältnissen. GÄRTNER untersuchte 975 Zigeuner, die scheinbar einen guten Gesundheitszustand aufwiesen. Er fand häufig eine positive Agglutination für Unterleibstypus, Paratyphus A und B und X_{19} = Bakterien. Bei 1046 Personen war in 12,8% der *Wassermann positiv*. Auch Kinder unter 10 Jahren zeigten einen positiven Blutbefund.

Eine Erhebung wurde bei Gelegenheit der Pflichtuntersuchung an der Universität *München* bei 5506 *Studenten* während 3 Semester durchgeführt.

Von allen Studenten hatten 31% geschlechtlich verkehrt. Von geschlechtlicher Zügellosigkeit kann keine Rede sein. Damit fällt auch die Behauptung der großen Verbreitung von Geschlechtskrankheiten unter den Studenten. Ältere Statistiken, eine von MEIROWSKI und eine von LETZINSKI, gaben durch die Kleinheit des Materials und andere Fehlerquellen eine falsche Meinung über das Geschlechtsleben der deutschen akademischen Jugend. Die Erhebungen sind eine Stütze für die Forderung der *Frühehe*. Wenn die Akademiker mit 23 Jahren heiraten könnten, würde der voreheliche Geschlechtsverkehr um die Hälfte verschwinden, wahrscheinlich sogar um 75%.

FESSLER zeigt in einer Wiener Statistik über 400 Kranke, daß die am meisten betroffenen Altersgruppen diejenige zwischen dem 21. bis 30. Jahr ist. Hier ist der Anteil 66%, während die Jugendlichen (15—20 Jahre alt) 41% der Ansteckungen ausmachen. Nach den *Infektionsquellen* waren 52% durch Gelegenheitsverkehr, 32% im Laufe von Verhältnissen, *nur 10% durch Prostituierte* und 6% in der Ehe infiziert worden. Die Gefährdung durch die überwachten Prostituierten nahm ab, denn SCHERBER fand im Jahre 1926, daß 20% der Ansteckungen durch Prostituierte veranlaßt waren. Die Untersuchungen bei Prostituierten zeigten im Jahre 1929: 4%, 1930: 4%, 1931: 3%, 1932: 6% gonokokkenhaltige Sekrete. 12% der untersuchten Männer hatten sich außerhalb Wiens angesteckt; meist handelte es sich um *rückgewanderte Arbeiter*, deren planmäßige Untersuchung zur Verhütung der Verschleppung empfohlen wird.

Literatur.

- AUSTIN W. CHEEVER u. WILLIAM D. WHEELER: Irrtümer in der Erkennung und Behandlung der Syphilis. New England Boston med. J. **205**, 1249 (1931).
- BARBELLION: La Blenorrhagie (Methodes récentes de diagnostic et de traitement). Paris méd. **1935**, 192.
- BARTHÉLEMY: Syphilitische Erscheinungen im Anschluß an ein Trauma. Ann. Mal. vénér. **1933**, 594.
- BENECH, JEAN u. ANDRÉ CHICLET: Zentralisierung der sanitären Überwachung der Prostitution. Ann. Mal. vénér. **30**, 6—14 (1935). Ref. Zbl. Hautkrkh. **1935 III**, 159.
- — Venerische Krankheiten, Prostitution und Arbeitslosigkeit. Ann. Mal. vénér. **28**, 81—89 (1933).
- BENEDEK: Über aktive Immunisierungs-Heilversuche bei Nervenlues mit apathogener Spirochaeta pallida in 96 Fällen. Mschr. Psychiatr. **88**, 1—29 (1934).
- BEREND: Klin. Mbl. Augenheilk. **84**, 4 II.
- BERTIN u. SCHULMANN: Die syphilitische Unfruchtbarkeit. Presse méd. **1930 I**, 585. Ref. Z. Gesdh.verw. u. Gesdh.fürs. **1930**, 488.
- BOAS, HARALD u. F. SODEMANN: Der Einfluß der kongenitalen Syphilis auf die Schwangerschaft, Geburt, Wochenbett und Nachkommenschaft. Dermat. Z. **1930**, H. 1/2.
- DE BOISSEZOU: Periodische Untersuchung des Eisenbahnpersonals. Ann. Hyg. Paris **1928**, 189.
- BOURGOIS: Arch. Inst. prophylax. Paris **5**, 205 (1933). Venereal Disease Information, **1933**, p. 170.
- BREGER: Die Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten im internationalen Verkehr. Reichsgesdh.bl. **1931**, 49.
- BRUCK: Die eugenische Bedeutung des kindlichen Schwachsinn. Arch. soz. Hyg. **1932**, 125.
- BRUHNS: Wann kann man bei vorausgegangener syphilitischer Infektion den Ehekonsens erteilen? Z. ärztl. Fortbildg **1932**, 398.
- BRUSGARD: Arch. f. Dermat. **1929**, 309.
- BUCURA, C.: Blennovakzine und Mischvakzine. Ein Beitrag zur Behandlung von Mischinfektionen. Wien. klin. Wschr. **1932 II**, 989.

- BURELL: Die Syphilis in ihrer Beziehung zu Ätiologie und Diagnose der Tuberkulose. Brit. J. vener. Dis. **1928**, 290.
- CAVAILLON: Les législations antivénéériennes dans le monde. Publications de l'Union internationale contre le Périr vénérien.
- CENTENAIRE D'ALFRED FOURNIER: Conf. internat. défense sociale contre Syphilis Paris, 9.—12. Mai 1932. C. r., p. 200. Paris: I. Peyronnet & Cie.
- CESARE, GIANNINO DE: Mischvakzine bei der Gonorrhöe. Therapia (Mailand) **1932**, 353. Ref. Ven. Dis. Inf. **1933**, 59.
- CHASTENET DE GÉRY: Bull. Soc. nat. Chir. Paris **1933**, 836. Ref. Ven. Dis. Inf. **1933**, 231.
- CHATSCHATRJAN: Die latente Syphilis und die Verimpfung von Lymphdrüsen. Dermat. Z. **1933**, 316.
- CHIALE: Giorn. ital. Dermat. **68**, 773 (1935).
- CHWALLA: Der nichtspezifische Ausfluß nach Gonorrhöe beim Manne und seine Beziehung zur latenten Gonorrhöe. Arch. f. Dermat. **1931**, 694.
- CITRON: Versuche über die Beeinflussung der Salvarsanfestigkeit. Z. Immun.forsch. **1931**, 464.
- DORNEDDEN u. BALAND: Reichszählung der Geschlechtskranken 1934. Reichsges.dh.bl. **1935**, Nr 3, Beih. 1.
- DUVIE: Luesprophylaxe in Irrenanstalten. Ann. vénér. **25**, 401 (1930).
- ELIAS: Ärztl. Prax. **1935**, 176.
- ENGELHARDT, W. u. P. SUMMENT: Unsere Erfahrungen mit der Komplementbindungsreaktion bei gonorrhöischen Erkrankungen. Arch. f. Dermat. **162**, 240—252 (1930).
- FAVRE: Bedeutung der Syphilis für die Entstehung des primären Leberkrebses. J. Méd. Lyon **1932**, 313.
- FEILCHENFELD: Erfahrungen über Kenntnis und Benutzung antivenerischer Prophylaktica. Z. Ges.dh.verw. u. Ges.dh.fürs. **1930**, 478.
- FELKE: Das Kulturverfahren bei der Diagnose der Cervixgonorrhöe. Münch. med. Wschr. **1935 I**, 699.
- FESSLER: Ein Beitrag zur Soziologie der Gonorrhöe in Wien. Infektionsquellenforschung, Bedeutung der Prostitution, Hospitalisierung der Frauengonorrhöe, Prophylaxe. Wien. klin. Wschr. **1933 II**, 903.
- FISCHER, CARL: Über die Wirksamkeit der Syphilisbehandlung. Med. Welt **1936**, 338.
- FREI, W.: Eine noch wenig bekannte, auch in Berlin vorkommende Geschlechtskrankheit, die Lymphogranulomatosis inguinalis, ihre Folgeerscheinungen und ihre Bekämpfung. Med. Klin. **1930**, 305.
- WILHELM: Lymphogranulomatosis inguinalis. Nebst einem Anhang über Esthiomène und entzündliche Rectumstriktur. Neue Deutsche Klinik, S. 543. 1930.
- FREUDENTHAL, W. u. K. HEYMAN: Zur Komplementbindung bei Gonorrhöe. Arch. f. Dermat. **159**, 468—481 (1930).
- FRIEBOES: Neueste Vaccinationsversuche zur Heilung langdauernder komplizierter Gonorrhöen. Med. Klin. **1931 I**, 795.
- FRIEDEMANN: Zur Ausbreitung der Gonorrhöe. Münch. med. Wschr. **1931 II**, 1550.
- FRÖHLICH, H. u. P. JORDAN: Die Überlegenheit des kulturellen über den mikroskopischen Nachweis der Gonokokken. Med. Klin. **1932 II**, 1163.
- GARNER: Die größte Maschine. South. med. J. **1928**, 157.
- J. R.: Verluste und Risiko der Industrie durch Syphilis. J. soc. Hyg. **18**, 500 (1932).
- GÄRTNER: Serologische Untersuchung der Zigeuner. Z. Hyg. **1932**, 1741.
- GAUTIER u. BRETON: Fünfzehn Jahre Anwendung der Methode Vernes bei der Nordbahn. Arch. Inst. prophylact. Paris **1930 II**, 367.
- GIOSEFFI u. PIAZZA-POLIAK: Eine Anstaltsepidemie von gonorrhöischer Vulvovaginitis. Gazz. Osp. **1929 II**. Ref. Z. Ges. verw. u. Ges.dh.fürs. **1930**, 274.
- GOTTSCHALK: Zur Sterblichkeit an Syphilis. Mitt. dtsch. Ges. Bekämpf Geschl.krkh. **32**, 65 (1934).
- u. SPIETHOFF: Unfruchtbarkeit durch Geschlechtskrankheiten. Leipzig: Leopold Vof **1936**.
- GOTTSTEIN: Zukunftsaufgaben der sozialen Krankenhausfürsorge. Dtsch. Z. Wohlf.pfl. **7**, 72 (1931).
- GUILLAIN: Progrès méd. **1935**, No 23, 970.

- HARRISON: Introductory remarks to demonstration of flocculation tests. Brit. J. vener. Dis. **7**, 89 (1931).
- HEINER, v.: Änderungen im Verlauf der Gonorrhöe. Dermat. Wschr. **1930 II**, 1253.
- HILGERMANN: Die Ausheilung der Lues mit Spirochätenvaccine. Münch. med. Wschr. **1935 II**, 1760.
- HINDS-HOWELL: Auswirkung eines Traumes auf das Nervensystem. Lancet **1932 I**, 115.
- HOFFMANN, ERICH: Die angeborene Syphilis im Lichte 30jähriger Spirochäten- und 25jähriger Salvarsanforschung. Berlin: S. Karger 1936. Abhandlungen aus der Kinderheilkunde und ihren Grenzgebieten. Beihefte zum Jahrbuch für Kinderheilkunde, herausgeg. von A. CZERNY.
- HOGGE: Die Bekämpfung der Gonorrhöe vom gerichtärztlichen Standpunkt. Prophylax. antivénér. Paris **5**, Supp., 36 (1933, März u. April). Ref. Ven. Dis. Inf. **1933**, 169.
- HOLLBÖLL, S. A.: Über die Gonokokken-Komplementbindungsreaktion bei medizinischen Gelenkleiden. Acta path. scand. (Københ.) **7**, 317—326 (1930).
- HUBER: 2 Jahre Spirocidtherapie bei Lues congenita. Med. Welt **1930**, Nr 37.
- JADASSOHN: Der individuelle und der soziale Standpunkt im Kampfe gegen die Syphilis. Union internat. contre Périr Vénérien Paris 1931. p. 83.
- JAMES: Behandlung der progressiven Paralyse in England. Venereal disease Information, 1931. p. 383.
- JANSON: Forderungen zu der Frage der Feststellung und Ausheilung der weiblichen Gonorrhöe. Z. ärztl. Fortbildg **1933**, 286.
- KADISCH u. SCHLOCKERMANN: Med. Klin. **1935 II**.
- KALZ, FRIEDRICH: Rekonvaleszentenserum bei Lymphogranuloma inguinale. Dermat. Wschr. **1932 II**, 1839.
- KAUFMANN: Behandlung mit Spirocid. Dtsch. med. Wschr. **1932 II**, 2035.
- KERSTEN, H. E.: Über Gonokokkenvaccinen, insbesondere Automischvaccinen. Wien. klin. Wschr. **1933 I**, 140.
- KEYES, EDW. L.: American Social Hygiene Association. New York 1933.
- KIRSCH-HORT: Welche Aufgaben hat ein Kindererholungsheim bei der Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten? Z. Schulgesdh.pfl. u. soz. Hyg. **43**, 64 (1930).
- KISS, v.: Der heutige Stand der peroralen Behandlung der Lues congenita. Jb. Kinderheilk. **1926**; **2**, 11 (1930).
- KLEBE: Das Verhalten der Syphilis in der Reichsmarine in den Jahren 1920—1932. Veröff. Mar.san.med.abt. Reichswehrminist. **1934**, H. 25.
- KRULLE: Schutzbehandlung der Syphilisgefährdeten. Münch. med. Wschr. **1931 II**, 1554.
- KÜHNEL: Salvarsantodesfälle bei Schwangeren. Acta obstetr. scand. (Stockh.) **1933**, 29.
- LANGER: Der gegenwärtige Stand der Gonorrhöebehandlung beim Manne. Z. ärztl. Fortbildg **1932**, 177.
- Zusammenarbeit von Krankenhausärzten und Krankenhausfürsorge auf Geschlechtskrankenabteilungen. Münch. med. Wschr. **1930 II**, 1584.
- LEHRFELD: J. amer. med. Assoc. **1935**, Nr 17/104, 1468.
- LEIPNER: Dermat. Z. **71**, 217 (1935).
- LEREDDE: Unerkannte Syphilis der frühen Kindheit. Bull. Soc. franç. Dermat. **30**, 473.
- LEVADITI: Über Syphilisprophylaxe. Med. Welt **1931**, Nr 17.
- LINSER: Erfahrungen mit vakzinierem Serum. Münch. med. Wschr. **1933 II**, 1841.
- LOMHOLT: Bemerkungen über die Komplementbindungsreaktion bei Gonorrhöe und ihre Anwendung in der Praxis. Nord. med. Tidsskr. **1932**, 2—6.
- Rückgang der Syphilis in Dänemark 1919—1933. Dermat. Wschr. **1935 I**, 173.
- LUND: Syphilis und Krebs der Mundschleimhaut. New England J. Med. **1933**, 131.
- LUTTENBERGER, A.: Klinische Erfahrungen bei Gonorrhöebehandlung mit dem Gonokokkentoxin „Complicon“. Med. Klin. **1933 I**, 748.
- MACKENZIE: Vorläufiger Bericht über das Auftreten der Syphilis im Bezirk Burgas, Bulgarien. Hygieneorganisation des Völkerbundes. Genf 1930.
- MADSEN: Dänemark, das Land der Hygiene. Rev. d'Hyg. Jg. **55**, 665—683 (1933).
- MAERZ: Vereinfachung der Syphilitikerüberwachung. Mitt. dtsch. Ges. Bekämpfg Geschl.-krkh. **1934**, 78.
- MARCEL: Syphilitische Sterilität. Ann. Mal. vénér. **1930**, 170. Congenital Syphilis; U.S. Publ. Health Service **1930**.

- MARSHALL, JESSIE: Die Verhütung gonorrhöischer Vaginitis in Säuglingsheimen und Krankenhäusern. *J. soc. Hyg.* **16**, 359 (1930).
- MARTENSTEIN: Über einige Erfahrungen bei der Durchführung des Gesetzes zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten. *Klin. Wschr.* **1932 I**, 953.
- Syphilis treatment. Inquiry in five countries. *Quart. Bull. Health Organ.* **4**, 129 (1935.)
- MAURER, RICHTER u. KOESSLER: Die Behandlung der schweren Anämie als Begleiterscheinung der Syphilis mit calorienreicher Diät, Leberextrakt und Vitaminen. *Amer. J. Syph.* **1928**, 328. *Ref. Ven. Dis. Inf.* **1928**, 409.
- MAYER, JULIUS K.: Erfahrungen auf dem Gebiete der Haut- und Geschlechtskrankheiten im Kriege. *Med. Welt* **1935**, 1586.
- MAYOU: La syphilis de l'oreille moyenne. *J. Méd. Lyon* **1930**, 427.
- Ophthalmia neonatorum. *Brit. med. J.* **1931 II**, 973.
- MEISEL: Statistik der weiblichen Gonorrhöe. *Mitt. dtsh. Ges. Bekämpfh Geschl.krkh.* **28**, 82 (1930).
- MEYER: Syphilis, eine wahrscheinliche Ursache von Unfällen. *Bull. internat. protect. Enf.* **1929**, 45.
- MEYER, L. F. (Berlin): Behandlung der Lues congenita. *Z. ärztl. Fortbildg* **1922**, 653.
- MILHOLLAND: *Internat. J. of Med.* **1932**. *Ref. Ven. Dis. Inf.* **1932**, 297.
- MORGAN, HUG J.: Welche Faktoren bedingen die Übertragung der Syphilis bei der Bluttransfusion? *Amer. J. med. Assoc.* **189**, 808 (1935).
- MORSCHHÄUSER: Praktische Erfahrungen auf dem Gebiet der Erforschung und Unschädlichmachung von Infektionsquellen in der Fürsorgestelle für Geschlechtskranke in Köln. *Med. Welt* **1935**, Nr 50.
- MÜLLER, ERICH: Der heutige Stand der Bekämpfung der angeborenen Syphilis. *Z. ärztl. Fortbildg* **1933**, 692.
- NANU, CLAUDIAN et BRULL: Reine Gonokokkensepticämie. *Presse méd.* **1933**, 194.
- NEUMANN: Über Syphilis des Herzens und der Aorta. *Z. ärztl. Fortbildg* **1931**, 43.
- EDITH (Berlin): Bedeutung des kongenitalen Syphilis und ihre atypischen Formen für die Bemessung des Anstaltsaufenthalts öffentlich hilfsbedürftiger Kinder. *Ges.dh.fürs. Kindesalt.* **7**, H. 2, 93 (1932).
- NEUWELT: Postgonorrhöischer Ausfluß beim Manne und seine Behandlung. *Med. J. a. Rec.* **1930**, 126. *Ref. Ven. Dis. Inf.* **1930**, 436.
- NEWMAN, SIR GEORGE: The state of the public health. *Brit. med. J.* **1928 II**, 801.
- NONNE: Über angeborene Syphilis des Nervensystems. *Rev. médica Hamb.* **1926**, 227.
- Jverslg Ges. dtsh. Neur. u. Psychiater Dresden, 1.—4. Sept. 1935. *Psychiatr.-neur. Wschr.* **1935 I**, 456.
- PARNEIX: Die Frage der Geschlechtskrankheiten auf einem im Auslandsdienst befindlichen Aviso. *Arch. Méd. nav.* **123**, 71 (1933).
- PAUCET et MUYTTEN: In welchem Umfang ist die mütterliche angeborene Syphilis die Ursache einer Fehlgeburt, Totgeburt und Frühsterblichkeit. *Méd. infant.* **1929**, 265. *Ven. Dis. Inform.* **1929**, 451.
- PEZOLD, v.: Zum Problem der Gonorrhöebehandlung. *Z. ärztl. Fortbildg* **1932**, 291.
- PINNEY, JEAN B.: Sozialhygienische Erziehung in einer Mittelstadt. *J. soc. Hyg.* **19**, 415 bis 434 (1933).
- PIITZK: Klinische Beobachtungen und Betrachtungen während der Stuttgarter Ulms mellepidemie der Jahre 1931/32 und Behandlungsergebnisse mit der modernen Vakzine-therapie. *Diss. Tübingen* 1932.
- PLANGE: Geschlechtskrankheiten bei Kindern. *Bl. Wohlf.pfl.* **10**, 192 (1930).
- POHLEN: Die Vergehen gegen das Reichsgesetz zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten. *Reichsgesdh.bl.* **1933**, 645.
- Die Einschleppung der Geschlechtskrankheiten aus dem Ausland. *Reichsges.dh.bl.* **1933**, 645.
- Die Einschleppung der Geschlechtskrankheiten aus dem Ausland. *Reichsgesdh.bl.* **1934**, 167.
- PONZONI: Syphilis des Oesophagus. *Policlinico* **1933**, 1209. *Ref. Ven. Dis. Inf.* **1933**, 289.
- POST and COONEY: Zufällige Übertragung von Syphilis durch Bluttransfusion. *J. amer. med. Assoc.* **1933**, 258.

- POTTMANN: Ungewöhnlich atypische Fälle von Syphilis. *Med. Welt* **1933**, 412.
- PROPPE: Zur Epidemiologie des weichen Schankers. *Dermat. Z.* **65**, 35 (1932).
- REDDIG: Die Anwendung von artfremden Eiweiß bei der Behandlung der Augentzündung der Neugeborenen, S. 582. Pennsylvania: M. J. Harrisburg 1933.
- RIBES: Gonorrhöe. *Dermat. Wschr.* **1930 I**, 551.
- RIDLER: Feststellung der Heilung der Gonorrhöe im Kindesalter. *Arch. f. Dermat.* **160**, Kongreßber., 248 (1930).
- RIEHL: *Ärztl. Prax.* **1935**, Nr 1.
- RITTER: Über den heutigen Stand der Luestherapie. *Z. ärztl. Fortbildg* **1931**, 312.
- RUGE, H.: Die Einwirkung der Schutzbehandlung auf das Verhalten der Geschlechtskrankheiten bei der Reichsmarine (1925/30). *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1105.
- RUYS, A. CHARLOTTE: Variabilität der Gonokokken und Diagnosestellung der Vulvovaginitis gonorrhoeica infantum. *Zbl. Bakter. I Orig.* **127**, 280 (1933).
- SAMBERGER: *Dermat. Wschr.* **1932 I**, 953.
- SCHLIRF, K.: Über die Bedeutung bakteriologisch-serologischer Untersuchungen für die Erkennung und Bekämpfung des Trippers. *Münch. med. Wschr.* **1934 I**, 332.
- SCHÖNFELD: Blut und Liquor bei Syphilis und Tripper. *Z. ärztl. Fortbildg* **1933**, 425.
- SCHULMANN: Lymphogranuloma inguinale ohne klinische Erscheinungen bei Frauen. *Bull. Soc. franç. Dermat.* **1933**, 78.
- SCHULTZE, GÜNTHER K. F.: Die Bekämpfung der weiblichen Unfruchtbarkeit. *Zeitschrift für Gesundheitsführung für Mutterschaft, Kindheit, Jugend. Organ der Arbeitsgemeinschaft für Mutter und Kind. Jg. 1*, S. 445.
- SKLJAR: Spirochätengehalt im Conjunctivalliquor und der Nasenschleimhaut von Kindern mit kongenitaler Syphilis. *Ref. Zbl. Hyg.* **24**, 500 (1931).
- Société des Nations. Organisation d'Hygiène. Rapport de la Conférence de Laboratoire sur la Serodiagnostik de la Syphilis, convoquée à Montevideo par l'Institut prophylactique de la Syphilis de l'Uruguay (15.—26. Sept. 1930). Genf 1931.
- SPIETHOFF: Die Ergebnisse der Syphilisbehandlung in den Jahren 1910—1930. *Arch. f. Dermat.* **1934 I**, 299.
- STRUVE: Der Kampf gegen die Geschlechtskrankheiten. *Münch. med. Wschr.* **1934 I**, 205.
- THOMAS, M. u. L. WALDEYER: Besitzt die Intradermoreaktion auf Gonorrhöe eine diagnostische Bedeutung? *Klin. Wschr.* **1934 II**, 1572.
- THORN: Die diagnostische Verwertbarkeit der Komplementablenkungsreaktion der Gonorrhöe (MÜLLER-OPPENHEIM-Reaktion M.O.R.). *Med. Klin.* **1930**, 318.
- TOMMASI: Die Ergebnisse der persönlichen Prophylaxe in der italienischen Armee und Flotte. *Giorn. ital. Dermat.* **1933**, 811.
- TOURAINÉ: Syphilis und Krebs in einer berühmten Familie. *Bull. Soc. franç. Dermat.* **1933**, 397. *Ven. Dis. Inf.* **1933**, 224.
- et DUPERRAT: Doppelseitiger primärer Krebs der Brustdrüse bei einer syphilitischen Frau. *Bull. Soc. franç. Dermat.* **1935**, 727.
- TOUTKOWSKY: Die gonorrhöischen Neurosen. *J. Méd. Bordeaux* **1930**, 271. *Ref. Ven. Dis. Inf.* **1930**, 421.
- TYTLER BURKE, E.: *Publ. Health* **13**, 260 (1929). *Ref. Ven. Dis. Inf.* **1929**, 332.
- USILTON, LIDA, I.: Prevalence of Venereal disease in the United States. *Ven. Dis. Inf.* **1935**, 158.
- VEROTTI, GUISEPPE: Syphilis und Krebs. *Rass. Studi sess.* **10**, 106 (1930). *Ref. Zbl. Hyg.* **24** (1931).
- VILÉN, ARTUR (Stockholm): Über die während der Geburt erfolgte Ansteckung der Neugeborenen mit Gonorrhöe. *Acta Dermato-Venereologica*, Vol. 13. Fasc. 3. *Ref. Dermat. Wschr.* **1933 I**, 139.
- VILLEMIN, P.: Peniskrebs im unmittelbaren Anschluß an einen syphilitischen Schanker. *Presse méd.* **1934**, 1745.
- Völkerbund: Bericht über die vom Institut zur Bekämpfung der Syphilis in Uruguay in Montevideo veranstaltete Laboratoriumskonferenz über die Serodiagnostik der Syphilis vom 15.—26. Sept. 1930. Genf 1931. *Ref. Arch. soz. Hyg.* **1932**, 405.
- VOHWINKEL: *Dermat. Z.*, Juli **1930**, H. 1.
- K. H.: Zur Frage der Gonorrhöe-Cutireaktion. *Arch. f. Dermat.* **169**, 216 (1933).

- WAGNER-JAUREGG: Der Mechanismus der Wirkung der Infektions- und Fiebertherapie. *Klin. Wschr.* **1935 I**, 481.
- WENDENBORN: *Dermat. Wschr.* **1935 II**.
- WENDENBURG u. HAUSTEIN: Lues-Blutprobe als Regeluntersuchungsmethode der Gesundheitsfürsorge (Mikromethode nach MEINECKE). *Z. Gesdh.verw.* **1930**, 267.
- WHITNEY: Die Gefährdung des Arztes bei der Behandlung syphilitischer Patienten. *Amer. J. Syph. St. Louis* **1928**, 1.
- WIEDEMANN: Moderne Behandlung der gonorrhöischen Gelenkentzündung. *Wien. klin. Wschr.* **1935 I**, 189.
- WILKEN: *Progrès méd.* **1935**, No 43, 1715.
- YARROS, RACHELLE S.: Die sozialhygienische Erziehung klinischer Patienten. *J. soc. Hyg.* **20**, 390 (1934).
- ZIELER: Weshalb entspricht dem Rückgang der Syphilis kein Rückgang des Trippers? Ein Beitrag zur Frage der Zweckmäßigkeit von Sonderinstituten zur Erforschung des Trippers. *Dtsch. med. Wschr.* **1933 I**, 79.
- ZIMMERMANN und KAUTSKY: Die sozialhygienische Bedeutung des Lues congenita. *Wien. med. Wschr.* **1930 II**, 1467.
- ZURHELLE: Untersuchungen über Prophylaxe gegen Syphilis. *Dtsch. med. Wschr.* **1930 I**, 7.
- Der drahtlose Kampf gegen die Geschlechtskrankheiten. *Lancet* **1930 I**, 545.
- Taxichauffeure müssen frei von Syphilis sein. *Medical News. Michigan J. amer. med. Assoc.* **1927**, 2123.
- Rundschreiben des Reichsministers des Innern über systematische Bekämpfung der angeborenen Syphilis vom 24. Juli 1930. *Z. Gesdh.verw. u. Gesdh.fürs.* **1930**, 547.
- Richtlinien für die Gestaltung der sexuellen Belehrung in den badischen Schulen. *Arch. soz. Hyg.* **1933**, 74.
- Die Bedeutung des Reichsgesetzes zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten für die Durchführung der Behandlung der Geschlechtskrankheiten. *Mitt. dtsh. Ges. Bekämpfg Geschl.krkh.* **1932**, 102.
- Deutsche Ärzte, erfaßt die Ansteckungsquellen der Geschlechtskrankheiten. *Mitt. dtsh. Ges. Bekämpfg Geschl.krkh.* **1934**, 30.

III. Die individuelle natürliche Widerstandsfähigkeit als Gestaltungsfaktor der Tuberkulose unter besonderer Berücksichtigung ihrer erblichen Grundlagen¹.

Von

BRUNO LANGE - Berlin.

Inhalt.

	Seite
I. Die Aufgabe	123
II. Bewertung derjenigen Faktoren, die außer der natürlichen individuellen Widerstandsfähigkeit Entstehung und Verlauf der Tuberkulose beeinflussen	128
1. Die Infektionsbedingungen	128
2. Die erworbene spezifische Immunität	132
III. Die Beeinflussung der natürlichen Widerstandsfähigkeit des Menschen gegen Tuberkulose durch die äußeren Lebensbedingungen	144
IV. Die erblichen Grundlagen der natürlichen individuellen Widerstandsfähigkeit	146
1. Tuberkulose und Lebensalter	146
2. Geschlecht und Tuberkulose	149
3. Tuberkulose und Konstitution	152
4. Erfahrungen, die als direkter Beweis für eine sehr maßgebliche, wenn nicht gar entscheidende Bedeutung erblicher Anlagen bei der Tuberkulose bewertet worden sind	161
Tierversuche	161
Die Nachkommen Tuberkulöser	162
Epidemiologische Erfahrungen über die Zunahme der durchschnittlichen Resistenz bei Völkern, in denen seit langem die Tuberkulose heimisch ist	171
Beobachtungen über die Vererbung eines <i>Locus minoris resistentiae</i>	174
Die Tuberkulose bei Zwillingen	175
V. Schluß	179

I. Die Aufgabe.

Für die alten Ärzte war die *Vererbung der Tuberkulose* eine feststehende Tatsache. „Si la question de la contagion“, sagt LAENNEC, „peut être regardée comme fort douteuse relativement au tubercules, il n'en est pas de même de celle de la prédisposition héréditaire.“ Der zuerst von VILLEMIN im Tierversuch geführte Nachweis der Kontagiosität der Tuberkulose leitete schon einen Wandel der ärztlichen Anschauungen ein, aber erst mit der Entdeckung des Tuberkelbacillus durch ROBERT KOCH (1, 2) im Jahre 1882 änderte sich die ärztliche Auffassung über die Pathogenese der Tuberkulose von Grund aus. Der Eindruck dieser Entdeckung war ein so gewaltiger, daß man lange Zeit die Entstehung der Tuberkulose einseitig *unter dem Gesichtspunkt der Infektion* betrachtete hat.

¹ Aus dem Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch“, Berlin.

Wie VILLEMEN, so sahen COHNHEIM, BAUMGARTEN, CORNET und später auch RÖMER den Einfluß einer erblichen Disposition auf den Ablauf der Tuberkulose als belanglos an oder leugneten ihn ganz. Nach COHNHEIM kommt in der gesamten Geschichte der Tuberkulose alles auf die Eigentümlichkeit des Virus und seiner Wirkungen an. „Tuberkulös wird, nach unseren heutigen Anschauungen jeder, in dessen Körper sich das tuberkulöse Virus etabliert. Für uns gibt es keine Prädisposition zur Tuberkulose.“ Ähnlich drückt sich BAUMGARTEN aus:

„Wenn nur ein bestimmter Prozentsatz der Menschen an Tuberkulose erkrankt und stirbt, so liegt das nach meiner Auffassung nicht daran, daß nur dieser bestimmte Prozentsatz für Tuberkulose disponiert ist, sondern beruht darauf, daß nur ein kleiner Teil der Menschen in die fatale Lage kommt, eine zur wirksamen Infektion ausreichende Menge virulenter Tuberkelbacillen in seinem Körper aufzunehmen.“

Als Hauptvertreter der einseitigen Infektionslehre muß CORNET bezeichnet werden. Er hat in seinen Schriften im besonderen gegen die zahlreichen zugunsten des Bestehens einer erblichen Veranlagung zur Tuberkulose geltend gemachten Argumente einen erbitterten Kampf geführt. „Bei genauer kritischer Durchsicht ist man überrascht, auf wie wenig präzisen Tatsachen das Dogma der Heredität bei Tuberkulose beruht“. Disposition ist für ihn nahezu gleichbedeutend mit Exposition. Für BEHRING (1) und RÖMER (2) war neben der Infektionsdosis und der Infektionsfolge noch die durch eine leichte Infektion erworbene *Immunität* für das Krankheitsgeschehen ausschlaggebend, die Annahme einer angeborenen Disposition zur Erkrankung erschien ihnen durchaus entbehrlich.

Mit dieser Auffassung der erwähnten Autoren darf der von KOCH selbst eingenommene Standpunkt nicht identifiziert werden. Zwar steht auch für ihn die Ansteckungsfähigkeit der Tuberkulose im Vordergrund, und wo er von der Bekämpfung der Tuberkulose spricht, befaßt er sich ausschließlich mit der Frage der Ansteckungsverhütung. KOCH (1) erkennt aber auch die Bedeutung einer erblichen Veranlagung für Entstehung und Verlauf der Tuberkulose ausdrücklich an. So sagt er in seinem Vortrag in Wiesbaden 1882 gelegentlich der Erörterung der Frage Heredität und Tuberkulose: „Wir müssen uns vorstellen, daß die Bedingungen, welche das Wachstum der Parasiten begünstigen, ungleich verteilt sind, und daß diese Bedingungen, nicht aber die Parasiten selbst vererbt werden.“ Es trifft also nicht zu, wenn FRIEDRICH VON MÜLLER von KOCH behauptet, er habe die Bedeutung der Konstitution für die Tuberkulose ganz geleugnet.

Gegen die Überschätzung des Infektionsmomentes für die Krankheitsentstehung haben bald eine Reihe von Autoren Einspruch erhoben und wie HUEPPE, GOTTSTEIN (1), NÄGELI (1) und MARTUS (1) auf die maßgebliche Bedeutung *der im Organismus selbst liegenden Ursachen der Krankheitsentstehung* hingewiesen, im besonderen eine ernste Beachtung der *erblichen Disposition* zur Tuberkulose gefordert. Ihre Mahnungen sind aber wenig beachtet worden, hauptsächlich wohl, weil die höchst bedeutsamen Entdeckungen des Tuberkulins und der Tuberkulose-Immunität durch ROBERT KOCH (3), der Allergie durch VON PIRQUET (1), die allgemeine Aufmerksamkeit stark auf *die durch die Infektion erworbenen spezifischen Abwehrkräfte* hingelenkt haben. Unter dem Eindruck der erwähnten großen Entdeckungen und auf Grund der an sie anschließenden weiteren Forschungen kamen BEHRING und RÖMER, ähnlich wie

in Frankreich MARFAN, zu einer Betrachtungsweise des tuberkulösen Krankheitsgeschehens, die durch eine *starke Betonung des Infektionsmodus und der erworbenen Immunität* für die Epidemiologie der Tuberkulose und die Entwicklung der Krankheit im Einzelfall gekennzeichnet ist. K. E. VON RANKE hat dann später versucht, die BEHRING-RÖMERSche Lehre durch pathologisch-anatomische Untersuchungen zu stützen und weiter auszubauen.

Die Theorie von BEHRING und RÖMER hat Kliniker, Anatomen und Laboratoriumsforscher zu weiteren Untersuchungen angeregt und viele Jahre hindurch das ärztliche Denken in nachhaltigster Weise beeinflusst. Zwar wurden auch gegen diese Theorien Widersprüche laut. Man glaubte über Erfahrungen aus der Praxis zu verfügen, die auf eine maßgebliche Bedeutung *neuer exogener Infektionen im Erwachsenen-Alder* für die Schwindsuchtsentstehung hindeuteten [ORTH, ASCHOFF (1, 2), BEITZKE (1), BRAEUNING, REDEKER (2) u. a.]. Viele Jahre hindurch wurde ein Streit ausgefochten zwischen den Anhängern der Lehre von der sog. exogenen und der der endogenen Reinfektion. Dieser Streit mußte so lange unentschieden bleiben, als es nicht möglich war, dem alten Beobachtungsmaterial neues von Bedeutung hinzuzufügen. Aus demselben Grunde blieben auch die eindringlichen Hinweise auf die Wirkung individueller natürlicher Abwehrkräfte durch F. v. MÜLLER, BEITZKE, KLEIN-SCHMIDT (1, 3), NEUFELD (1, 2, 3) u. a. zunächst unbeachtet.

Erst die experimentellen Forschungen der letzten Jahre und neuere epidemiologische Untersuchungen haben Tatsachen ans Licht gebracht, die geeignet scheinen, die alte Auffassung der Pathogenese der Tuberkulose, die sich besonders an die Namen von BEHRING und RÖMER knüpft, zu erschüttern. Dem hiermit angebahnten Umschwung war in gewisser Hinsicht der Boden bereitet durch den Aufstieg, der sich auf dem Gebiet der *Konstitutions- und Erblichkeitsforschung* seit der Jahrhundertwende bemerkbar machte und der die Aufmerksamkeit der Ärzte mehr und mehr auf die Bedeutung der *individuellen Körperverfassung* auch für die Entstehung und den Ablauf von *Infektionskrankheiten* hinlenkte.

Ich muß es mir versagen, auf die geschichtliche Entwicklung unserer Anschauungen über die Bedeutung einer erblichen Veranlagung zur Tuberkulose für das Krankheitsgeschehen näher einzugehen, und verweise auf die zusammenfassende Darstellung von SCHLÜTER.

Nicht wenige der älteren Berichte, die die Rolle der Vererbung bei der Tuberkulose zum Gegenstand haben, sind für uns heute fast ohne jede Bedeutung wegen der darin zutage tretenden Begriffsverwirrung. Beispielsweise wird häufig noch von einer Vererbung der Krankheit als solcher gesprochen und auch irrtümlich die fetale Tuberkulose als vererbt angesehen. Wir wissen heute, daß von einer Vererbung der Krankheit nicht gesprochen werden darf, daß vielmehr lediglich die *Krankheitsbereitschaft* vererbt wird. Die sog. kongenitale Tuberkulose hat mit Vererbung nichts zu tun, sie wird durch eine Infektion des Fetus in utero erworben, zudem spielt sie, verglichen mit der durch Ansteckung nach der Geburt erworbenen Tuberkulose eine ganz untergeordnete Rolle.

Was nun die Bedeutung von Erbfaktoren für Entstehung und Verlauf der Tuberkulose betrifft, so kann es keinem Zweifel unterliegen, daß, wie für jede Reaktion eines lebenden Organismus auf äußere Schädigungen auch für das

Verhalten der Menschen und Tiere dem Tuberkelbacillus gegenüber eine *erbliche Reaktionsbasis* vorhanden ist.

Das verschiedene Verhalten der einzelnen *Tierspezies* der Tuberkulose gegenüber beruht offenbar in der Hauptsache auf solchen erblichen Verschiedenheiten der Reaktionsbereitschaft. Wenn beispielsweise das Meerschweinchen sich der Tuberkuloseinfektion gegenüber grundsätzlich anders verhält als Hunde und Katzen, diese wieder anders als Mäuse und Ratten, und die verschiedenen Tierarten wieder anders als der Mensch, so können wir diese Unterschiede kaum anders als durch die Annahme einer verschiedenen erblichen Speziesresistenz erklären.

Nicht so einfach liegen die Dinge schon bei der Frage nach der erblichen *Rassendisposition* zur Tuberkulose. Daß Tiere Rassenunterschiede in der Widerstandsfähigkeit gegen die Tuberkulose auf erblicher Grundlage aufweisen, ist mehrfach behauptet worden, so für Rinder von GUÉRIN. MEINICKE weist auf entsprechende Erfahrungen bei Schafen hin. Wir selbst konnten im Institut Robert Koch den Nachweis führen, daß die sog. Hermelinkaninchen eine höhere Durchschnittsresistenz aufweisen als beispielsweise Belgische Riesinkaninchen. Beim Menschen spielt augenscheinlich eine besondere Rassendisposition keine Rolle. Früher hat man zur Erklärung der hohen Letalität der Tuberkulose der sog. Naturvölker mehrfach eine besondere Rassendisposition herangezogen. Es zeigte sich aber bald, daß dies unzulässig ist. Die gleiche Rasse wies, je nachdem sie schon seit langer oder erst seit kurzer Zeit mit Tuberkulose in Berührung gekommen, bald eine geringere, bald eine sehr hohe Häufigkeit der Tuberkulose gegenüber auf; andererseits traten bei Angehörigen verschiedener Rassen, obwohl sie in dem gleichen Lande lebten, entweder starke Unterschiede im Verhalten der Tuberkulose gegenüber oder auch keine derartigen Unterschiede hervor (BUSHNELL). Hier sind eben andere Momente entscheidend für den Tuberkuloseablauf. Auch die höhere Widerstandsfähigkeit der Juden gegen Tuberkulose [FIHSBERG¹, TELEKY (3), F. LENZ (2), ARNOULD], ist nach den genannten Autoren nicht Ausdruck einer höheren Rassenresistenz, sondern Folge einer *Auslese*. Wir werden auf solche Ausleseerscheinungen später noch zurückkommen.

Sehr verschieden sind nun auch die Tierspezies hinsichtlich der in ihrem Bereich vorkommenden individuellen Variationen der Widerstandsfähigkeit, und zwar sind die individuellen Unterschiede in der Resistenz meist um so größer, je höher die durchschnittliche Speziesresistenz ist. Beispielsweise sind bei den für Tuberkulose so hoch empfänglichen Meerschweinchen die Differenzen der individuellen Widerstandsfähigkeit verhältnismäßig gering, bei den widerstandsfähigeren Kaninchen schon recht groß, wenn auch noch nicht so erheblich wie bei der sehr resistenten Spezies der Mäuse oder Hunde.

Während nun das unterschiedliche Verhalten der Spezies der Tuberkulose gegenüber in der Hauptsache nur durch Verschiedenheiten der erblichen Reaktionsbasis erklärt werden kann, müssen zur Erklärung des differenten Verhaltens der *Einzelindividuen* variierende Umwelteinflüsse in beträchtlichem Grade mit herangezogen werden. Allerdings bestehen auch hinsichtlich der Wirksamkeit solcher Außenfaktoren unspezifischer Art wieder starke Unterschiede bei den einzelnen Tierspezies. Während z. B. für die individuellen Resistenzunterschiede beim Kaninchen derartige Umwelteinflüsse nach unseren eigenen Erfahrungen nur eine sehr geringe Rolle zu spielen scheinen, wissen wir

¹ Vgl. GUTMANN.

aus Erfahrungen der Veterinärpraxis, wie groß die Bedeutung derartiger Momente bei der Tuberkulose des Rindes ist.

Schon die beschriebenen Verschiedenheiten der einzelnen Spezies in ihrem Verhalten zur Tuberkulose müssen davor warnen, an einer bestimmten Tierart gewonnene erbbiologische Erfahrungen ohne Einschränkung auf den *Menschen* zu übertragen. Auch wenn die Gesamtheit der an verschiedenen Tierspezies erhobenen Beobachtungen gewürdigt wird, wäre damit für den Menschen noch nichts Entscheidendes gewonnen. Vielmehr müssen wir dazu die Bedingungen der Krankheitsentstehung beim Menschen selbst einer sorgfältigen Untersuchung unterziehen. Dabei werden wir nach zwei Richtungen hin vorgehen können. Erstens können wir für bestimmte vorliegende Erfahrungstatsachen den Einfluß aller Faktoren mit Ausnahme der Erbfaktoren bei der Tuberkulose abschätzen, und hieraus, also *indirekt*, auf die Bedeutung von Erbfaktoren Schlüsse ziehen, und zweitens können wir versuchen, für erbliche Ursachen der Widerstandsfähigkeit gegen die Tuberkulose einen *direkten Nachweis* zu führen.

Als Gestaltungsfaktoren für das tuberkulöse Krankheitsgeschehen beim Menschen kommen nun exogene und endogene Faktoren in Betracht, und zwar als exogene die Bedingungen der Infektion und ferner nicht spezifische Umwelteinflüsse, als endogene die durch die Infektion erworbene spezifische Immunität und die natürliche individuelle Resistenz. Diese letztere ist nur zum Teil erblich fixiert, sie unterliegt in nicht geringem Maße der Gestaltung durch die Umweltbedingungen. Über die Infektionsbedingungen und auch über die Tuberkulose-Immunität sind wir nach klinischen, epidemiologischen und experimentellen Beobachtungen verhältnismäßig gut unterrichtet. Wir wissen auch nach zahlreichen Erfahrungen der Praxis einiges über den Einfluß nichtspezifischer Umweltfaktoren auf die individuelle Widerstandsfähigkeit gegen die Tuberkulose. Dagegen sind unsere Kenntnisse darüber, inwieweit die individuelle Widerstandsfähigkeit gegen den Tuberkelbacillus *vererbt* wird, noch recht geringe. Hieraus ergibt sich, daß für die uns gestellte Aufgabe der *indirekten Beweisführung heute noch eine recht große Bedeutung zukommt*. Die großen Schwierigkeiten einer solchen Beweisführung liegen, wie wohl kaum betont zu werden braucht, vor allem darin, die einzelnen Faktoren voneinander abzugrenzen. Bei der Verarbeitung von Erfahrungen der Praxis haben wir es gewöhnlich mit einer Gleichung mit mehreren Unbekannten zu tun. Eng miteinander verflochten sind die natürlichen und die durch die Infektion erworbenen spezifischen Abwehrfunktionen des Organismus. Vollends kann es sich bei dem Urteil darüber, was von der natürlichen Widerstandsfähigkeit ererbt, was im Laufe des Lebens hinzuerworben ist, nur um ganz ungefähre Schätzungen handeln.

Wenn ich mich nun den Faktoren zuwende, die für das tuberkulöse Krankheitsgeschehen außer einer noch zu prüfenden erblichen Veranlagung von Bedeutung sind, so würde es den Rahmen der Arbeit weit übersteigen, wollte ich auf diese Faktoren hier ausführlich eingehen. Es kann sich bei ihrer Besprechung lediglich um eine Zusammenfassung der einschlägigen Beobachtungen in großen Zügen handeln, wobei der Schwerpunkt auf das Ergebnis neuester Forschungen gelegt werden soll; Hinsichtlich der älteren Erfahrungen und Deutungen sei auf die Darstellungen bei CORNET, RÖMER (2), LÖWENSTEIN und CALMETTE (3) verwiesen.

Wir beginnen mit einer Erörterung der Bedeutung des *Infektionsmomentes* für die Krankheitsentstehung.

II. Bewertung derjenigen Faktoren, die außer der natürlichen Widerstandsfähigkeit auf Entstehung und Verlauf der Tuberkulose Einfluß haben.

1. Die Infektionsbedingungen in ihrer Bedeutung für Entstehung und Verlauf der Tuberkulose.

Die *Infektion mit dem Tuberkelbacillus* ist, wie wir wissen, *eine unerläßliche Bedingung der Krankheitsentstehung*. Nun werden zwar im Laufe eines längeren Lebens so gut wie alle Menschen mit Tuberkulose infiziert, hinsichtlich des *Zeitpunktes* der Infektion bestehen aber recht beachtenswerte Unterschiede, eine Tatsache, die bei der Erörterung der Manifestationswahrscheinlichkeit einer etwa bestehenden erblichen Tuberkulose-Disposition ernstlich in Betracht zu ziehen ist. Zur Beurteilung des Umfanges der Durchseuchung einer Bevölkerung mit Tuberkulose in den einzelnen Lebensaltern stehen uns zwei Methoden zur Verfügung, erstens die *Tuberkulinprüfung*, zweitens die *Leichenuntersuchung*. Nach dem Ergebnis der Tuberkulin-Prüfungen in verschiedenen Gebieten Deutschlands steigt die Anzahl positiver Reaktionen im Durchschnitt von wenigen Prozent in den ersten Lebensjahren allmählich bis auf etwa 60% zu Beginn der Pubertätszeit und auf fast 100% mit Erreichung etwa des 25. Lebensjahres [vgl. die Übersichten bei BLUMENBERG, GOTTSTEIN (2), GOETZL]. Wenn die nach den Tuberkulinprüfungen ermittelten Zahlen auch als Minimalzahlen anzusehen sind, geben sie uns doch einen besseren Einblick in die wirklichen Verhältnisse als die aus Sektionsbefunden gewonnenen Zahlen, da die Leichenuntersuchungen vorwiegend aus großen städtischen Krankenhäusern stammen und deshalb einen repräsentativen Ausschnitt aus der gesamten Bevölkerung nicht geben können.

Aus den erwähnten Beobachtungen ist ersichtlich, daß Menschen ihre Tuberkuloseinfektion in einem ganz verschiedenen Lebensalter erwerben. Welche Bedeutung dies für die Krankheitsentstehung und den Ablauf der Tuberkulose hat, wird aus den späteren Ausführungen ersichtlich werden.

Für den Verlauf der tuberkulösen Infektion soll nun nicht bloß der Zeitpunkt sondern nach der Auffassung vieler Ärzte auch die *Infektionsdosis* und *Infektionsfolge*, daneben noch die *Virulenz der Bacillen* eine wichtige Rolle spielen. Schon von BAUMGARTEN hat die Bedeutung der Infektionsdosis, CORNET die der Virulenz eindringlich betont. Nach RÖMER (2) werden nur leichte Erstinfektionen überstanden, während massive eine schwere tödliche Tuberkulose zur Folge haben. Solchen massiven Ansteckungen werden von RÖMER in ihrer Wirkung gleichgesetzt zahlreiche in kurzen Zwischenräumen, z. B. täglich sich wiederholende Infektionen. ST. ENGEL (2) glaubt Makro- von Mikroinfektionen unterscheiden zu können, er geht dabei allerdings von dem klinischen Befund aus. REDEKER¹ spricht von Gelegenheitsinfektionen, einschleichenden und Überfallsinfektionen und mißt der Stärke der Infektion und der Infektionsfolge für Entstehung und Verlauf der Krankheit große Bedeutung bei. Es leuchtet ein, daß, wenn die Infektionsbedingungen für den Ablauf der Tuberkulose eine entscheidende Bedeutung haben, kein zwingender Grund vorliegt, als Erklärung für die auffallenden Verlaufsunterschiede der Erstinfektion des Menschen Unterschiede in der

¹ Vgl. SIMON und REDEKER.

natürlichen individuellen Widerstandsfähigkeit, im besonderen der erblichen Anlage heranzuziehen.

Die Vorstellungen, die wir uns über die Bedeutung von *Menge* und *Virulenz* der Bacillen für den Verlauf der Infektion gebildet haben, nehmen ihren Ausgang von experimentellen Erfahrungen älterer Zeit.

Bei Tierversuchen im Laboratorium sah man immer wieder den außerordentlich verschiedenen Erfolg der Infektion je nach der Menge und Virulenz der verimpften Tuberkelbacillen. Ähnliche Unterschiede von Infektionsdosis und Virulenz glaubte man auch für die natürliche Ansteckung des Menschen annehmen zu dürfen. Für die Kontaktinfektion und die intestinale durch Genuß infizierter Kuhmilch konnte mit dem Eindringen kleinster neben recht großen Mengen von Bacillen in den menschlichen Körper gerechnet werden. Auch die in Hustentröpfchen von Menschen eingeatmeten Bacillennmengen unterlagen nach FLÜGGES Untersuchungen verhältnismäßig großen Schwankungen. Es konnte nicht gleichgültig sein für den Ablauf der Infektion, ob ein Kind beispielsweise ein Tröpfchen mit einem Durchmesser von $\frac{1}{5}$ mm, mehrere Tausend Bacillen enthaltend, in die tiefen Lungenabschnitte einatmete oder ein Tröpfchen von nur $\frac{1}{100}$ mm Durchmesser, das nur 1—2 Bacillen enthielt. Mit solchen Erwägungen schienen Beobachtungen in der Praxis gut übereinzustimmen, nach denen in der Umgebung einer reichlich und kontinuierlich fließenden Infektionsquelle viel häufiger Erkrankungen und Todesfälle vorkamen, als dort, wo die Bacillenausbreitung nur spärlich war.

Die in den letzten 10 Jahren im Institut Robert Koch ausgeführten, eingehenden Forschungen über die Verbreitungsweise der Tuberkulose haben die Auffassung von der Bedeutung der Infektionsdosis für die Krankheitsentstehung stark erschüttert. Lassen wir einmal die bei der intestinalen Infektion gegebenen quantitativen Bedingungen außer Betracht, weil die intestinale gegenüber der direkten Lungeninfektion nur eine untergeordnete Bedeutung hat. Bekanntlich entfallen fast 90% aller Primärinfektionen auf die Lunge. Nach den neuesten experimentellen Forschungen kommen nun für die *pulmonale Infektion unter natürlichen Verhältnissen überhaupt nur kleinste Bacillennmengen* in Betracht.

FLÜGGE hat das große Verdienst, als erster auf die Möglichkeit einer Verbreitung pathogener Mikroorganismen in ausgehusteten *Tröpfchen* hingewiesen zu haben, und sicher spielt die Tröpfcheninfektion bei den vom Nasen-Rachenraum ausgehenden Infektionskrankheiten eine hervorragende Rolle. FLÜGGES Annahme, daß der Tröpfcheninfektion bei der Tuberkulose eine überragende Bedeutung zukomme, hat sich aber in der Folgezeit als unhaltbar erwiesen. Die große Masse der Tröpfchen wird ebenso wie größerer bacillenhaltiger Staub bei der Einatmung in den oberen Luftwegen abgefangen. Nur die kleinsten, bisher sehr selten beobachteten Hustentröpfchen von einem Durchmesser unter 10 Mikron können mit der Einatmung gelegentlich einmal in die tieferen Lungenabschnitte eindringen und zur Infektion führen. Weit häufiger geschieht dies offenbar durch die einzeln in der Luft schwebenden Tuberkelbacillen, welche sich als feinsten, unsichtbarer Staub von mit Sputumresten verunreinigter Kleidung, von Taschentüchern, Bettzug, wollenen Decken, ablösen. Unter den natürlichen Bedingungen der direkten Lungeninfektion dürfte die Ansteckung hiernach in der Regel durch einen oder einzelne wenige Tuberkelbacillen solchen Staubes, daneben vielleicht noch durch kleinste, einen Bacillus enthaltende Hustentröpfchen erfolgen. Weitere Untersuchungen im Institut Robert Koch haben gezeigt, daß nicht nur für das hochempfindliche Meerschweinchen, sondern auch für widerstandsfähige Tiere, z. B. Schafe, die Infektion der Lungen mit allerkleinsten Bacillennmengen, wahrscheinlich einem einzigen Bacillus hinreichender Virulenz zu Erzeugung tuberkulöser Herde und einer allergischen Umstimmung des Organismus genügt. Beim Meerschweinchen können wir die Zahl der nach Inhalation von Tuberkelbacillen entstehenden primären Lungenherde der in die Alveolen eingedrungenen Zahl von Bacillen direkt gleichsetzen.

Wir dürfen nach diesen Erfahrungen annehmen, daß auch beim Menschen jeder in die tieferen Abschnitte der Lungen eingedrungene Bacillus hinreichender Virulenz einen tuberkulösen Primärkomplex erzeugt, und daß die beim Menschen

aufgefundenen primären Lungenherde ihre Entstehung in der Regel auch nur einem Bacillus verdanken, denn schon kleinste Verbände von Tuberkelbacillen haben nicht die gleiche hohe Invasionsfähigkeit wie ein einzelnes Stäbchen. Da beim Menschen nun nach Sektionsbefunden in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ein einfacher Primärkomplex in den Lungen aufgefunden wird, während 2 oder 3 schon viel seltener und über 6 nur als seltene Ausnahmen angetroffen werden [GHON (1), SCHÜRSMANN], spricht nichts gegen die Auffassung, daß die praktisch wichtigste Infektion des Menschen, die direkte Lungeninfektion, eine *Infectio minima* ist, und daß beachtenswerte Unterschiede in der Infektionsdosis dabei nicht vorkommen. Auch sich oft in kurzen Zeiträumen wiederholende Infektionen können hiernach praktisch keine wichtige Rolle spielen. Wäre dies der Fall, dann müßten, da innerhalb der ersten drei Wochen nach der Erstinfektion jede neue Infektion wieder zu typischem Primärkomplex führt, weit häufiger zahlreiche Primärkomplexe angetroffen werden.

Derartig minimale Unterschiede der Infektionsdosis, wie wir sie für die aerogene Infektion annehmen müssen, sind nun im Tierversuch für den Verlauf der Tuberkulose so gut wie ganz ohne Bedeutung. Hätten sie für den Ablauf der menschlichen Tuberkulose eine wesentliche Bedeutung, so sollte man erwarten, daß der Verlauf der Tuberkulose im allgemeinen um so bösartiger ist, je größer die Anzahl der in der Lunge gefundenen Primärkomplexe. Das ist aber nach pathologisch-anatomischen Beobachtungen nicht der Fall.

Ich kann auch den Autoren nicht zustimmen, die glauben, aus Erfahrungen der Praxis heraus, auf eine wesentliche Bedeutung der Infektionsdosis, Infektionsfolge und Infektionswiederholung für den Verlauf der Tuberkulose schließen zu müssen, mir persönlich ist jedenfalls nicht klar, wie man allein aus der Art der Exposition und ihrer Beziehung zur Erkrankung erkennen will, ob eine Infektion als Makro- oder Mikroinfektion, als Gelegenheitsinfektion, als einschleichende oder Überfallsinfektion anzusprechen ist. Wer die Beziehungen zwischen Infektion und Krankheitsentstehung untersucht, müßte zunächst von dem *Infektionstermin* Kenntnis haben, weil bekanntlich im Kindesalter der Verlauf der Tuberkulose von dem Alter des Kindes, in dem es die Infektion erwirbt, wesentlich abhängt. Ferner dürfte die Analyse solcher Beobachtungen der Fürsorgepraxis sich mit der Feststellung der Infektionsbedingungen nicht erschöpfen, sondern sie müßte auch den anderen Faktoren Rechnung tragen, die Entstehung und Verlauf der Tuberkulose erfahrungsgemäß beeinflussen, im besonderen der Pflege der Infizierten und dem sozialen Milieu, in dem sie leben. Bedenken ganz gleicher Art habe ich übrigens gegen die Beweiskraft der Argumente, die von zahlreichen Klinikern und Fürsorgeärzten für eine verhängnisvolle Wirkung von Superinfektionen auf bestehende tuberkulöse Prozesse geltend gemacht worden sind.

Auch der Eintrittspforte und der Lokalisation des Primärinfektes kann eine sehr maßgebliche Bedeutung für Entstehung und Verlauf der Krankheit wohl kaum zugesprochen werden; der Sitz der Metastasen beim Fortschreiten der Tuberkulose ist allerdings wesentlich. Die Beurteilung der Frage ist ziemlich schwierig, weil wir die Vorgänge, die sich bei der ersten Lokalisation und der weiteren Ausbreitung im Körper im Einzelfall abspielen, nur unvollkommen übersehen. Vom theoretischen Standpunkt aus darf man wohl sagen, daß die örtlichen Beziehungen des Primärherdes und späterer Virusansiedlungen zum Lymph- und Blutgefäßsystem für die weitere Ausbreitung der Infektion von Bedeutung sind. Aus der Praxis haben sich aber bisher wenig sichere Anhaltspunkte für die besondere

Gefährlichkeit oder Harmlosigkeit dieser oder jener primären Lokalisation der tuberkulösen Prozesse ergeben. Es ist nicht einmal sicher erwiesen, daß die pulmonale Erstinfektion durchweg eine günstigere Prognose bietet, als eine intestinale Infektion mit kleinsten Bacillenmengen, wenn auch manche Erfahrungen, im besonderen Tierversuche, dies wahrscheinlich machen. Bei einem Vergleich der beiden wichtigsten Eintrittspforten hinsichtlich ihrer Bedeutung für den weiteren Verlauf der Tuberkulose, haben wir aber daneben in Betracht zu ziehen, daß während die direkte Lungeninfektion so gut wie stets eine *Infectio minima* ist, bei der oralen Infektion nicht so selten sehr erhebliche Mengen von Bacillen zur Wirkung gelangen und von verschiedenen Stellen aus in die Wand des Verdauungstraktus aus eindringen können, wozu beispielsweise der Genuß einer stark infizierten Kuhmilch Gelegenheit gibt. Dieser Umstand bedingt wieder in gewisser Hinsicht eine höhere Gefahr der intestinalen Ansteckung der sonst offenbar gefährlicheren pulmonalen gegenüber.

Ob die Infektion mit *humanen* oder *bovinen* Tuberkelbacillen erfolgt, scheint bedeutungslos, wenn die Eintrittspforte die gleiche ist. Die früher verbreitete Auffassung, daß Perlsuchtbacillen für den Menschen von geringerer Pathogenität sind, als humane, findet, wie ich an anderer Stelle ausführlich begründet habe, in den vorliegenden Erfahrungen keine ausreichende Stütze [B. LANGE (5)].

Auch für die von MEINICKE u. a. vertretende Ansicht, daß es beim Tuberkelbacillus Gruppen von *Stämmen hoher* und *geringer Pathogenität* gibt, und daß dies für den Verlauf der Tuberkulose wesentlich ist, haben wir nach meiner Ansicht bis heute keine sicheren Anhaltspunkte.

Die Beobachtungen, die MEINICKE für seine Behauptung ins Feld führt, lassen sich auf andere Weise befriedigend erklären. So ist der maligne Verlauf der Tuberkulose, den PLANNER-WILDINGHOF bei österreichischen und deutschen Kriegsgefangenen in Sibirien beschrieben hat, offenbar nicht verursacht durch eine besonders virulente Bacillenart, sondern die Folge der schweren Milieuschädigungen, denen die Kriegsgefangenen ausgesetzt waren. Diese haben die Resistenz der Gefangenen geschwächt und eine akute Exacerbation alter Tuberkuloseherde herbeigeführt. Auch die Tatsache, daß wir einen grundverschiedenen Verlauf der Tuberkulose bei Personen beobachten können, die sich nachweislich an derselben Infektionsquelle angesteckt haben, spricht, worauf I. BAUER mit Recht hingewiesen hat, gegen die MEINICKEsche Deutung. Aus den Untersuchungen von ROLOFF und PAGEL und denen von A. DE CARVALHO darf geschlossen werden, daß die für die Verbreitung der Tuberkulose fast ausschließlich in Betracht kommenden Tuberkelbacillen des Sputums von Phthisikern eine annähernd gleich hohe Virulenz besitzen. Es ist meines Wissens überhaupt noch kein Tuberkelbacillienstamm aus Sputum gezüchtet worden, der eine ähnlich abgeschwächte Virulenz gezeigt hat, wie wir sie so verhältnismäßig oft bei Lupusstämmen antreffen. Ganz läßt sich freilich die Ansicht von MEINICKE nicht von der Hand weisen. Die neuesten Untersuchungen von NÈGRE und VALTIS über künstliche Virulenzabschwächung auf flüssigen Kulturen und neuere Beobachtungen über die Virulenz verschiedener Tuberkelbacillienstämme in unserem Laboratorium¹ haben recht bemerkenswerte Unterschiede im Verhalten der einzelnen Stämme gewissen äußeren Schädigungen gegenüber ergeben. Es gibt Tuberkelbacillienstämme, die in dieser Hinsicht sehr stabil, andere, die umgekehrt auffallend labil sind. Möglicherweise machen sich ähnliche Differenzen im Verhalten der einzelnen Stämme auch den Abwehrfunktionen des Organismus gegenüber geltend. Eine weitere Frage ist die, welche Bedeutung derartigen Vorgängen einer Virulenzabschwächung im Organismus überhaupt zukommt. Nach den Beobachtungen von OPITZ und SHERIFF über Kindertuberkulosen, denen von GRIFFITH über Lupus und nach eigenen Beobachtungen, die die verschiedensten Formen von Tuberkulose betreffen, ist ein regelmäßiger Parallelismus zwischen der Schwere einer Erkrankung und der Virulenz der dabei gezüchteten Erreger nicht nachzuweisen. Im allgemeinen finden sich aber doch Tuberkelbacillen abgeschwächter Virulenz häufiger bei relativ gutartigen Prozessen, hochvirulente häufiger bei bösartigen. Ein gewisser Einfluß der Virulenz auf dem Krankheitsablauf kann hiernach nicht ganz abgelehnt werden.

¹ Noch nicht veröffentlicht.

Nach dem Gesagten dürfen schwere, tödlich verlaufende Tuberkulosen, die sich bei Kindern oder Erwachsenen an die Erstinfektion anschließen, in der Hauptsache nicht auf die *Schwere der Infektion* zurückgeführt werden. Unter den natürlichen Bedingungen des Lebens gibt es keine Infektion, die, sei es wegen der großen Masse der zur Wirkung gelangenden Bacillen oder ihrer hohen Virulenz, unter allen Umständen beim Menschen eine fortschreitende Allgemeintuberkulose zur Folge haben müßte. Auch Kliniker wie KLEINSCHMIDT warnen vor dem Schlagwort „massige Infektion“. Ebenso wenig darf das glückliche Überstehen einer Infektion auf besonders günstige Infektionsbedingungen zurückgeführt werden. Verschiedenheiten von Infektionsdosis und Infektionsfolge können niemals befriedigend die beobachteten auffälligen Unterschiede im Verlauf der Tuberkulose erklären.

Was für die *Erstinfektion* gilt, muß auch für die *Superinfektion* gelten. Wir haben keine Anhaltspunkte für die Annahme, daß massive Infektionen, die von außen eine bestehende Immunität durchbrechen können, neben der *Infectio minima* praktisch eine Rolle spielen.

2. Die erworbene spezifische Immunität als Gestaltungsfaktor der Tuberkulose und ihre Stellung zur natürlichen, individuellen Resistenz. Die Bedeutung von Superinfektionen.

Die ersten, vorzugsweise am Großstadtproletariat angestellten Massenprüfungen mit der Tuberkulinreaktion sprachen für eine *umfangreiche Durchseuchung mit Tuberkulose schon in früher Kindheit*. Aus dieser Tatsache und den *tiereperimentellen Erfahrungen über die Immunität des tuberkulösen Organismus, gegen neue Infektionen von außen* haben BEHRING und RÖMER den Schluß gezogen, daß die Lungenschwindsucht des Erwachsenen *endogen* aus Prozessen entsteht, die letzten Endes in einer *Kindheitsinfektion* ihren Ursprung haben. Während BEHRING noch additionellen Infektionen im Erwachsenenalter eine beschränkte Bedeutung für die Phthisiogenese zusprach, nahm RÖMER die Entstehung der Phthise aus der Kindheitsinfektion als die Regel an und hielt exogene Neuinfektionen im späteren Alter epidemiologisch für belanglos.

Die Säuglingstuberkulose stellt nach RÖMER (2) das natürliche Verhalten des Menschen der erstmaligen Berührung mit dem Erreger gegenüber dar. Der Erwachsene müßte nach RÖMER, wenn er zum erstenmal einer gleichen Infektion wie der Säugling ausgesetzt ist, wie dieser infolge der Infektion erkranken und an akuter, generalisierter Tuberkulose zugrunde gehen, wenn ihm die überstandene Kindheitsinfektion nicht gegen exogene Superinfektionen einen Schutz verliehen hätte. Die auffallende Erscheinung, daß sich an die Primärinfektion im Kindesalter oft genug überhaupt keine Erkrankung anschließt, erklärt RÖMER durch die Annahme, daß ausheilende Primärinfektionen durch schwache, dagegen zum Fortschreiten neigende durch starke Infektionen verursacht seien. Die Erkrankung des Erwachsenen an Lungenschwindsucht ist nach RÖMER die Folge massiver endogener, höchst selten exogener Reinfektionen, welche die immer nur beschränkte Immunität durchbrechen sollen. Auch noch darin, daß beim Erwachsenen im Anschluß an derartige massive, endogene oder exogene Infektionen nicht akute generalisierte Tuberkuloseformen, sondern eine chronische Lungenschwindsucht entsteht, sieht RÖMER wie BEHRING eine Wirkung der durch die Erstinfektion erworbenen spezifischen Immunität.

K. E. VON RANKE hat diese Lehre weiter ausgebaut und versucht, sie durch pathologisch-anatomische Befunde zu stützen. Wie vor ihm PETRUSCHKY und F. HAMBURGER¹ nahm er analog zur Syphilis für die Tuberkulose verschiedene Stadien an und setzte diese in Abhängigkeit von der jeweils durch den Krankheitsprozeß erreichten Allergie und Immunität.

¹ Siehe HAMBURGER und DIETL.

Auf ein frühestes Stadium der Allergie, gekennzeichnet durch die unter dem Bilde des Primärkomplexes ablaufenden Prozesse, folgt ein Stadium, ausgezeichnet durch eine hohe Giftempfindlichkeit und eine noch mangelhaft entwickelte Immunität, pathologisch-anatomisch durch eine Generalisation des tuberkulösen Prozesses auf allen zur Verfügung stehenden Wegen. Die mit dieser Generalisation allmählich erreichte Durchseuchungsimmunität soll dann die hämatogene und lymphogene Ausbreitung der Tuberkulose mehr und mehr zurückdämmen und die Entstehung organisierter zur Einschmelzung führender Prozesse begünstigen. Die isolierte Lungenphthise ist nach RANKE der Typus einer tertiären Tuberkulose, durch endogene Exacerbation älterer tuberkulöser Prozesse entstanden und in ihrem Ablauf durch die erworbene Durchseuchungsimmunität wesentlich bestimmt.

Bevor ich auf den Fragenkomplex *Superinfektion und Immunität* und auf die Besprechung der erwähnten Theorien eingehe, will ich kurz definieren, was wir unter Immunität, was unter natürlicher Resistenz zu verstehen haben. Mir erscheint dies notwendig, weil die Begriffe Immunität und Resistenz im Schrifttum auch heute noch nicht scharf genug auseinander gehalten werden. Unter natürlicher Resistenz verstehen wir die mehr oder weniger unspezifische Widerstandsfähigkeit, die eine Spezies, eine Rasse oder ein Individuum von Natur aus besitzt und die sich bereits der tuberkulösen Erstinfektion gegenüber entscheidend geltend macht. Die natürliche Resistenz ist teils erblich, teils umweltbedingt. Mit Immunität bezeichnen wir dagegen lediglich den durch die tuberkulöse Infektion bzw. durch eine Schutzimpfung erworbenen, spezifischen Schutz erneuten Infektionen von außen und endogenen Ausstreungen des Virus gegenüber.

Noch vor kurzem hat SCHMINCKE in seinem Vortrag in Kreuznach über die Gestaltungsfaktoren der Lungentuberkulose die Begriffe Immunität und natürliche Resistenz zusammengeworfen. Ausgehend von seinen und seines Mitarbeiters WURM wertvollen Befunden über die Virusaktivierung in bisher latenten tuberkulösen Prozessen und über die Entstehung der Lungenschwindsucht durch Exacerbation alter Herde des Primärkomplexes oder pulmonaler Frühstreuungsherde kommt SCHMINCKE zu dem Schluß: „das eigentlich Bestimmende liegt auf Seiten des Virus, dessen Aktivierung und Zunahme unter dem Einfluß resistenzschwächender Faktoren der verschiedensten Art ermöglicht wird. So ist der Beginn. Alles andere ist zwangsläufige Folge dieser Änderung im lokalen immunbiologischen Geschehen“. Hier wird ganz augenscheinlich der Begriff immunbiologisches Geschehen auf die *gesamten Abwehrkräfte des Organismus* gegen den Bacillus bezogen, was nach meiner Ansicht nicht zulässig ist.

Der weit verbreiteten Ansicht, die spezifische erworbene Immunität würde durch schädigende Milieueinflüsse (Überanstrengung, Nahrungsmangel usw.) herabgesetzt, durch günstige gesteigert, liegt nach meiner Ansicht das gleiche Mißverständnis zurunde. Für die Annahme, daß die spezifische Immunität durch Schädigung der allgemeinen Widerstandsfähigkeit bei der Tuberkulose herabgesetzt wird, sind mindestens aus experimentellen Erfahrungen keine Anhaltspunkte zu gewinnen. Herabgesetzt wird offenbar durch solche schädlichen Einflüsse *die individuelle natürliche Widerstandsfähigkeit*, die nicht spezifisch erworben ist. Dadurch kommt es zu einem Fortschreiten der Tuberkulose und dieses ist wieder nach tierexperimentellen Erfahrungen gefolgt von einem *Anstieg der Immunität*. Umgekehrt müssen günstige äußere Lebensumstände, die die allgemeine unspezifische Widerstandsfähigkeit des Individuums steigern und dadurch die Tuberkulose zur Ausheilung bringen, die Immunität *herabsetzen*,

bis sie bei voll erreichter biologischer Heilung der tuberkulösen Prozesse, wie bekannt, ganz erlischt.

Wenn NEUFELD (2) u. a. in der mit der Infektion erworbenen spezifischen Leistungssteigerung lediglich eine Steigerung von Abwehrkräften erblicken, über die der Mensch schon von Natur aus verfügt, so tun sie das mit Recht. Aber zahlreiche Erfahrungen widersprechen der Annahme, daß *sämtlichen* natürlichen Abwehrkräften diese Steigerung im Sinne einer Immunisierung zuteil wird. Wie bei anderen mit Immunitätsvorgängen einhergehenden Infektionskrankheiten ist es immer *nur ein beschränkter Teil der natürlichen Abwehrfunktionen*, der eine solche Steigerung im Sinne einer Immunisierung erfährt. So handelt es sich bei der auf Bakteriolytinen und Bakteriotropinen beruhenden Immunität offenbar lediglich um eine Steigerung der schon im nicht immunisierten Organismus vorhandenen Normalbakteriolytine und Normaltropine. Die große Masse der natürlichen cellulären und humoralen Abwehrvorrichtungen, die wir unter dem Ausdruck der individuellen natürlichen Resistenz zusammenfassen, bleibt von dieser spezifischen Steigerung augenscheinlich unberührt. Niemals kann auch bei Krankheiten, die mit einer viel höheren spezifischen Immunität einhergehen, ein *Manko der natürlichen Abwehrkräfte* durch eine *noch so hohe spezifische Immunität* ausgeglichen werden. Auf der anderen Seite hat ein Organismus, der dank seiner natürlichen Widerstandsfähigkeit gegen die Infektion geschützt ist, keinen Schaden von einer nicht zustande kommenden Immunisierung.

Bei der Tuberkulose hängt nach unseren Erfahrungen die Fähigkeit, eine Immunität zu erwerben, in hohem Grade von der Empfänglichkeit des Organismus der Infektion gegenüber ab. Tierversuche sprechen nach meiner Ansicht eindringlich dafür, daß bei der Tuberkulose eine um so höhere Immunität erreicht wird, je größer die Empfänglichkeit der Spezies oder des Individuums gegen die Tuberkulose ist. Das für die Tuberkulose maximal empfängliche Meerschweinchen erwirbt durch seine Erkrankung eine Immunität, die gegenüber einer Superinfektion unter natürlichen Bedingungen, man könnte fast sagen als absolut angesehen werden darf. Bei resistenten Tierarten ist die Immunisierung nicht immer erfolgreich. Hoch resistente Tiere wie Mäuse lassen sich nur schwer immunisieren (BESTA und LENNEBERG).

Wenn wir nunmehr zur Erörterung der Immunität und Superinfektionsfragen übergehen, so wird es sich empfehlen, bestimmte, in dem Komplex enthaltene besondere Fragen zu unterscheiden und jede für sich zu erörtern, schon mit Rücksicht darauf, daß diese Fragen bisher auch meist eine gesonderte Besprechung erfahren haben, und die Stellung der erwähnten Autoren zu ihnen nicht einheitlich ist.

Wir wollen erstens prüfen, ob und wieweit die Auffassung zutrifft, daß der tuberkuloseinfizierte Organismus eine *Immunität gegen Neuinfektionen von außen* erwirbt. Daran hat sich die weitere Frage anzuschließen, was denn ein solcher spezifischer Schutz bzw. was eine erfolgreiche exogene Superinfektion bei unzulänglichem Schutz *unter den Bedingungen der Praxis für die Krankheitsentstehung des Menschen* bedeutet. Drittens müssen wir versuchen, eine Vorstellung darüber zu gewinnen, inwieweit die erworbene spezifische Immunität den Ablauf der tuberkulösen Prozesse im Körper beeinflusst, im besonderen, ob die Annahme berechtigt ist, daß die isolierte Lungenschwindsucht des Erwachsenen nur auf dem Boden einer „*immunisierenden Kindheitsinfektion*“ entstehen kann.

Was zunächst den spezifischen Schutz des tuberkulösen Organismus gegen *Superinfektion von außen* betrifft, so sind wir darüber nach zahlreichen Tierexperimenten verhältnismäßig gut unterrichtet.

Die von ROBERT KOCH (3) entdeckte Tatsache, daß einer tuberkulösen Infektion gegenüber ein bereits tuberkulöses Tier sich grundsätzlich anders verhält als ein normales, war der Ausgangspunkt zahlreicher weiterer experimenteller Untersuchungen. Wie diese Arbeiten, im besonderen die schönen Experimente von RÖMER, klar gezeigt haben, führen bei tuberkulösen Tieren massive, künstliche Neuinfektionen sofort zu schweren akuten Krankheitserscheinungen, während gesunde Tiere infolge derartiger Infektionen erst nach einer gewissen Inkubationszeit erkranken. Auf der anderen Seite sind tuberkulöse Tiere meist absolut geschützt gegen schwache Neuinfektionen, die bei normalen Tieren eine fortschreitende Tuberkulose erzeugen. LYDTIN und ich haben vor einigen Jahren diese Ergebnisse erneut bestätigen können und die Versuche nach bestimmter Richtung hin ergänzt. Wir kamen auf Grund der gesamten vorliegenden älteren und unserer eigenen experimentellen Beobachtungen zu dem Schluß, daß der Grad der erworbenen Immunität der Schwere und der Dauer der tuberkulösen Erkrankung parallel geht. Besondere Aufmerksamkeit haben wir der Frage geschenkt, ob eine Tuberkulose, auch wenn sie bereits viele Jahre in latenterem Zustande besteht, dem Organismus noch einen Schutz gegen schwache Neuinfektionen von außen verleiht. Hierüber lagen bisher eindeutige Erfahrungen nicht vor. Es zeigte sich nun, daß bei Schafen, die seit mehreren Jahren Träger solcher latenten, in Ausheilung begriffenen Tuberkulose waren, Superinfektionen, die der natürlichen Ansteckung entsprechen, unter beschränkten Bedingungen wieder haften können¹. Wenn es auch nur wenige Tiere waren, bei denen wir durch Superinfektion eine neue Herdbildung setzen konnten, und wenn auch bei diesen, erfolgreich superinfizierten Schafen, die sich an die Superinfektion anschließenden tuberkulösen Prozesse bei weitem nicht so ausgebreitet waren wie bei den Kontrollen, so ist doch zu berücksichtigen, daß die von uns geprüften Schafe alle noch tuberkulinpositiv waren und die Erstinfektion in keinem Fall länger als 6 Jahre zurücklag.

Meiner Ansicht nach ist es nach diesen Ergebnissen doch wahrscheinlich, daß auch bei Menschen, deren Erstinfektion sehr lange Zeit zurückliegt, und deren Tuberkulose örtlich beschränkt geblieben und weitgehend ausgeheilt ist, *Superinfektionen gelegentlich wieder zu neuen tuberkulösen Herden* führen können. Dagegen besteht nach tiereperimentellen Erfahrungen offenbar auch beim Menschen ein *nahezu kompletter Schutz gegen Neuinfektionen von außen*, mindestens *solange seine Tuberkulose noch aktiv ist*, aber auch in der Regel bei *inaktiver Tuberkulose, sofern nicht etwa die Heilung dieser Tuberkulose stark vorgeschritten ist*.

Wie häufig in Wirklichkeit durch Superinfektionen beim Menschen Neuherdbildungen zustande kommen, darüber wissen wir nichts, da wir eine erfolgreiche Superinfektion von außen weder aus klinischen Symptomen, noch auch aus pathologisch-anatomischen Befunden diagnostizieren können. Echte Reinfektionen, d. h. Neuinfektionen bei bereits erloschener Allergie sind selten und scheinen fast ausschließlich in höherem Lebensalter vorzukommen (SCHÜRMAN). Von ASCHOFF (2), PUHL, AIDELSBURGER u. a. sind die meist multiplen Kalkherde im Obergeschoße einer oder beider Lungen ohne beachtenswerte Mitbeteiligung der regionären Lymphknoten ganz vorwiegend als *Reinfekte nach exogener Superinfektion* angesprochen worden. Wie ich an anderer Stelle näher begründet habe [B. LANGE (3)], ist diese Auffassung nicht richtig, die Herde sind vielmehr so gut wie ausschließlich als *hämatogene Metastasen älterer tuberkulöser Prozesse* aufzufassen. Eine ähnliche Auffassung hat seit langem HÜBSCHMANN vertreten (vgl. auch die Stellungnahme von SCHMINCKE). Mir ist jedenfalls kein Argument

¹ Die Versuche werden demnächst ausführlich mitgeteilt.

bekannt, auf Grund dessen die exogene Entstehung solcher Herde angenommen werden dürfte.

Was nun die Beziehung der Superinfektion zur Krankheitsentstehung betrifft, so muß für beschränkte Bedingungen die Möglichkeit einer Krankheitsentstehung aus tuberkulösen Prozessen nach erfolgreicher Superinfektion zugegeben werden; es ist dabei aber folgendes zu beachten: Massive Superinfektionen, die, wie im Meerschweinchenexperiment, unter allen Umständen beim Menschen zu Erkrankungen führen, spielen, wie schon erwähnt, beim Menschen praktisch ebensowenig eine Rolle wie massive Erstinfektionen. Die natürliche, in der Regel schwache Superinfektion, die zur Neuherdbildung an der Eintrittspforte führt, wird vielmehr nicht anders wie die Erstinfektion bei älteren Kindern und beim Erwachsenen in der Regel überwunden, eine Erkrankung entwickelt sich aus einer solchen Infektion nur dann, wenn die individuelle natürliche Widerstandsfähigkeit nicht ausreicht, die Tuberkelbacillen in Schach zu halten. Nun sind durch eine Superinfektion ja nur solche Menschen gefährdet, die bereits eine Erstinfektion erfolgreich überwunden und damit eine gewisse Resistenz bewiesen haben, denn sie verdanken den glücklichen Ausgang der Infektion, wie wir oben zeigen konnten, nicht etwa besonders günstigen Infektionsbedingungen. Hierin liegt ein wichtiger Unterschied der Superinfektionsbedingungen gegenüber denen der Erstinfektion, denn diese trifft ein noch nicht ausgelesenes Gemisch widerstandsfähiger und nicht widerstandsfähiger Menschen.

Es kann hiernach nicht überraschen, wenn die Tuberkulosemorbidity bei den Lehrschwestern, die sich während der Krankenpflege im Ullevål-Hospital erstmalig infizierten [SCHEEL (1), HEIMBECK], erheblich höher lag, als die Morbidity derjenigen Pflegerinnen, die mit einer positiven Tuberkulinreaktion als Zeichen einer überwundenen alten Infektion ihren Dienst im Hospital begonnen hatten. Zur Erklärung dieser Unterschiede die Hypothese der immunisierenden Kindheitsinfektion heranzuziehen, dazu liegt ein zwingender Grund nicht vor.

Als Beweis für ein relativ häufiges Vorkommen von tuberkulösen Erkrankungen als Folge von Superinfektionen werden immer wieder gewisse Erfahrungen der Praxis angeführt, die einen Zusammenhang von Erkrankungen Erwachsener mit einer besonders langen und intensiven Exposition darzutun scheinen. Alle diese Beobachtungen, wie die über die erhöhte Tuberkulosesterblichkeit von Ehegatten Tuberkulöser [WEINBERG (2), BIEMANN] und von Krankenpflegepersonal auf Tuberkuloseabteilungen (O. MÜLLER), über die Gefährdung Erwachsener im Zusammenleben mit offentuberkulösen Verwandten (BRAEUNING), meine eigenen Beobachtungen über Schwindsuchtsfälle bei Melkern und Kuhfütterern, die als Erwachsene in ihrem Beruf einer Ansteckung seitens tuberkulöser Rinder ausgesetzt waren [B. LANGE (5)], sprechen gewiß dafür, daß nicht so selten auch Superinfektionen zu Erkrankungen führen können, sie sind aber nach meiner Ansicht doch nicht eindeutig genug, um ein sicheres Urteil nach dieser Richtung hin zu ermöglichen. Vor allem fehlt der Nachweis, daß die Übersterblichkeit an Tuberkulose bei den exponierten Erwachsenen tatsächlich auf das Konto von Superinfektionen und nicht etwa auf das von späten Primärinfektionen zu setzen ist (vgl. S. 141). Auch die sozialen Lebensbedingungen der Exponierten sind bei einem Vergleich der Gruppe der Exponierten mit der übrigen Bevölkerung nicht ausreichend berücksichtigt worden. Von welcher großen Wichtigkeit für die Krankheitsentstehung gerade der soziale Faktor werden kann, geht sehr deutlich aus den oben genannten Unter-

suchungen von WEINBERG über die Tuberkulosesterblichkeit bei Ehegatten Tuberkulöser hervor. Es ergab sich nämlich, daß die Tuberkuloseübersterblichkeit weit höher lag bei den die tuberkulösen Gatten überlebenden Ehefrauen als bei den ihre an Tuberkulose verstorbenen Frauen überlebenden Männern. Dieser Sachverhalt wird von WEINBERG wohl mit Recht darauf zurückgeführt, daß im allgemeinen Frauen nach dem Tode ihrer Ehemänner sich in einer ungünstigeren wirtschaftlichen Lage befinden als die Männer nach dem Tode ihrer Frauen.

Bis zu einem gewissen Grade deuten auch die nicht so selten festgestellten *Mischinfektionen* mit zwei Bacillentypen bei Lungenphthise, Lupus und anderen Erkrankungen auf ein nicht zu seltenes Vorkommen von Erkrankungen im Anschluß an Superinfektionen hin, allerdings kann bei den genannten Beobachtungen nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, daß die Erkrankung ohne eine Superinfektion mit dem zweiten Bacillentypus nicht zustande gekommen wäre, oder auch daß sie infolge der zweiten Infektion anders verlaufen ist wie sie ohne Neuinfektion verlaufen wäre. Natürlich muß dabei auch an die Möglichkeit einer *gleichzeitigen* Infektion mit zwei verschiedenen Bacillenstämmen gedacht werden.

Neuerdings haben REDEKER (2, 3) und GRAEFF die Ansicht ausgesprochen, daß Superinfektionen von außen, auch *ohne zur Neuherdbildung zu führen*, für die davon betroffenen Menschen gefährlich werden können, indem sie ältere, im Körper vorhandene tuberkulöse Prozesse zur Exacerbation bringen. Sie nennen das eine „exogen stimulierte endogene Reinfektion“. Besonders häufig sollen auf diesem Wege nach REDEKER u. a. Infiltrierungen der Lungen zustande kommen. Für diese Behauptung bieten nach meiner Ansicht, der ich wiederholt Ausdruck gegeben habe, experimentelle Beobachtungen keine Stütze. Im besonderen ist es mir selbst, trotz nicht weniger dahingehender Bemühungen, niemals gelungen, nachzuweisen, daß einmalige oder oft in kurzen Zwischenräumen sich wiederholende Superinfektionen, *sofern die Superinfektion nur den natürlichen Ansteckungsbedingungen entspricht*, auf eine bestehende Tuberkulose ungünstig einwirken [B. LANGE (4)]. Ich habe den Eindruck, daß auch heute noch viele Ärzte sich durch Superinfektionsexperimente irreführen lassen, die im Laboratorium mit Infektionsdosen angestellt worden sind, die es in der Praxis nicht gibt.

Was die Beobachtungen aus der *Praxis* betrifft, auf die sich die Meinung von einer schädlichen Wirkung von Superinfektionen vorzugsweise stützt, so sind sie nach meiner Ansicht nicht eindeutig genug, um ein bestimmtes Urteil pro oder contra abzugeben.

Wenn ein tuberkuloseinfizierter Säugling aus seinem Milieu herausgenommen und von seiner offentuberkulösen Mutter getrennt wird, und man sieht nun, wie unter der Sanatoriumspflege sein Gesundheitszustand sich bessert, so glaubt man dies in der Hauptsache der Beseitigung weiterer Ansteckungsgefahr zuschreiben zu müssen. Wenn ein schwerkranker Phthisiker in seine Familie und zu seinen bereits tuberkulösen Kindern zurückkehrt, und nun bei einem dieser Kinder die Tuberkulose plötzlich wieder aufflammt, so hält man dies für die Folge neuer Infektionen seitens des Vaters. Es ändert sich aber doch für den Säugling wie für das Kind des aus der Heilstätte zurückkehrenden Vaters mit dem erwähnten Ereignis nicht bloß die Gelegenheit zur Ansteckung von + zu 0, von 0 zu +, vielmehr ändern sich damit zugleich wichtige andere äußere Umstände, z. B. hinsichtlich der Pflege und Ernährung des Kindes, die ihrerseits für die Besserung oder Verschlechterung der bestehenden Tuberkulose verantwortlich gemacht werden können.

Ich habe nur zwei Beispiele gewählt, um zu zeigen, wie wenig Beobachtungen aus der Praxis auf die zu erörternde Frage Antwort geben können, wenn dabei nicht zugleich neben der Infektion die übrigen für Entstehung und Verlauf der Tuberkulose maßgeblichen Faktoren sorgfältigst berücksichtigt werden. Auch die erst vor kurzem von KAYSER-PETERSEN (2) zusammengefaßten, auf statistischem Wege gewonnenen Beobachtungen, die angeblich für eine erhebliche Bedeutung der Superinfektion sprechen, sind aus den angeführten Gründen für mich in keiner Weise überzeugend. Mir erscheint es dringend wünschenswert, das von KAYSER-PETERSEN vorgetragene wichtige Material daraufhin noch einmal durchzuprüfen, inwieweit bei diesen Statistiken nicht bloß Ermittlungen über die *Expositionsverhältnisse*, sondern auch hinsichtlich *der anderen für die Krankheitsentstehung in Betracht kommenden Momente*, im besonderen der *sozialen Bedingungen* stattgefunden haben. Wir kommen nach meiner Ansicht in der ganzen Frage nicht weiter, wenn wir bei der Beurteilung der Superinfektionsfrage die über Erkrankungen von Erwachsenen im Anschluß an eine Exposition vorliegenden Erfahrungen nicht genauer analysieren.

Nach dem Gesagten besitzen wir bis heute *keine sicheren Anhaltspunkte für die Annahme, daß Superinfektionen bei der Krankheitsentstehung eine sehr beachtenswerte Bedeutung zukommt*; ich persönlich neige immer mehr der Auffassung zu, daß, verglichen mit der Erstinfektion, exogene Superinfektionen für Entstehung und Verlauf der Krankheit eine untergeordnete Rolle spielen, und daß *die Lungenschwindsucht des Erwachsenen in der Regel endogen aus älteren tuberkulösen Prozessen* entsteht, die sich aus einer in der Kindheit oder im Pubertäts- und Nachpubertätsalter erworbenen *Erstinfektion* entwickeln. In bezug auf die Frage der Entstehung der Lungenschwindsucht aus dem Primärinfekt nähert sich meine Ansicht also sehr derjenigen, die seit langem WOLFF, ANDVORD (1), BEHRING, RÖMER (2) und PETRUSCHKY vertreten haben. In seinem Vortrag in Kreuznach bekennt sich auch SCHMINCKE auf Grund eigener Forschungen zu dieser Auffassung.

Der tuberkulöse Organismus ist nun nicht allein Neuinfektionen von außen, sondern auch endogenen Infektionen gegenüber bis zu einem gewissen Grade geschützt. Es fragt sich nur, welche Bedeutung dieser Immunität *bei der Gestaltung des tuberkulösen Krankheitsgeschehens* zukommt. Wie erst die vorjährige Tuberkulosekongress in Kreuznach wieder gezeigt hat, wird die Bedeutung der erworbenen Immunität nach dieser Richtung hin auch heute noch fast allgemein als erheblich angesehen, durchaus im Sinne der Lehre RANKEs¹.

RANKE hat, an die Vorstellungen BEHRINGs und RÖMERs anknüpfend, versucht, die vielgestaltigen Formen der menschlichen Tuberkulose zu einem genetisch einheitlichen Bild zu ordnen, indem er die Erscheinungsformen der Krankheit in strenge Abhängigkeit brachte von der *Durchseuchung* des Körpers mit Tuberkulose und den sich dabei entwickelnden *Allergiestadien*.

Daß die mit der Infektion erworbene Immunität in gewissem Umfange Form und Verlauf der Krankheit mitbestimmt, ist unzweifelhaft. Sehr eindrucksvoll werden von RANKE der primären Tuberkulose die postprimären Tuberkuloseformen gegenübergestellt: Jede Tuberkulose beginnt mit Veränderungen vom Typus des Primärkomplexes. Mit fortschreitender Durchseuchung des Organis-

¹ Die Darstellung, die vor kurzem BELTZKE (4) von meiner Stellung zu RANKE gegeben hat, ist fast in allen Punkten unrichtig.

mus ändert sich seine Reaktionsweise dem Tuberkelbacillus gegenüber; das wird deutlich in dem Zurücktreten der Erkrankung der großen Körperlymphknoten in den späteren Phasen der Tuberkulose, ferner in einer zunehmenden Hemmung der Generalisation und Neigung zu isoliert in einem Organ fortschreitenden Krankheitsprozessen.

Wäre RANKE bei diesem für das tuberkulöse Krankheitsgeschehen ganz allgemein gültigen Gesetz der unter dem Einfluß der Allergie sich nach bestimmter Richtung hin ändernden Reaktionsweise stehen geblieben, seine Anschauungen würden kaum nennenswerten Widerspruch erfahren haben. Er ging aber darüber erheblich hinaus, indem er es unternahm, allein oder doch in der Hauptsache *von dem Ursachenkomplex der Immunität aus den besonderen Tuberkuloseablauf im Einzelfall zu erklären*. Seine Untersuchungen führten ihn zu dem Schluß, daß Ablauf und Aufeinanderfolge der einzelnen Tuberkuloseformen im wesentlichen bedingt seien *durch die allmähliche Entwicklung von Anaphylaxie und Immunität*. Zwar sind nach ihm neben den Allergiestadien noch andere Ursachen für die Entstehung der verschiedenen Tuberkuloseabläufe in Betracht zu ziehen, wie Unterschiede in der Art und Schwere der Infektion, die nach dem Lebensalter schwankende Empfänglichkeit der Individuen; derartige „Zwischenfaktoren“ sollen dem Krankheitsbild aber niemals eine entscheidende Prägung geben können. In diesem Sinne ist auch für RANKE wie für BEHRING und RÖMER *das Bild der isolierten Lungenphthise* im wesentlichen durch die mit der Durchseuchung gewonnene Immunität bedingt.

Nach meiner Überzeugung fehlt derartigen Hypothesen eine ausreichende Begründung, viele Erfahrungen sprechen sogar dafür, daß der *Immunität als Gestaltungsfaktor der Tuberkulose nur untergeordnete Bedeutung* zukommt.

Zunächst haben die von LYDTIN und mir ausgeführten Immunisierungsversuche am Meerschweinchen gezeigt, daß unter den gewählten Versuchsbedingungen die spezifische Immunität *gerade dort ihren höchsten Grad erreicht, wo die Tuberkulose, scheinbar ohne überhaupt Widerstand zu finden, sich im Körper ausbreitet*, während sie *zurücktritt* oder ganz fehlt, wenn es dem Körper gelungen ist, *der Infektion Herr zu werden*¹. Wenn nun auch bei der Übertragung unserer Experimente auf die Verhältnisse beim Menschen in der Praxis Vorsicht geboten ist, so sprechen doch schon diese Versuche nach unserer Meinung dafür, daß die gesamten spezifischen Abwehrfunktionen bei der Tuberkulose für den Krankheitsablauf eine entscheidende Bedeutung nicht besitzen, vielmehr *Kompensationsvorgänge höchst unvollkommener Art* sind.

Vor kurzem hat BEITZKE diese Versuche einer Kritik unterzogen. Er bemängelt erstens, daß aus der Feststellung einer hohen Immunität bei fortgeschrittener Allgemeintuberkulose noch nicht geschlossen werden dürfe, daß auch der Tod bei hoher Immunität eintritt. Warum das noch besonders nachgewiesen werden muß, wenn gezeigt wurde, daß die Immunität mit der Schwere und Dauer der Erkrankung ansteigt, ist mir nicht klar. Zweitens wird bemängelt, wir hätten nicht nachgewiesen, daß unsere leichten Infektionen, bei denen wir nur eine geringe Immunität gegen Superinfektionen fanden, zur Abheilung gekommen waren. Wir haben bei der Mitteilung unserer Versuche eine vollkommene Heilung gar nicht behauptet, vielmehr darauf hingewiesen, daß wir mit diesen leichten Infektionen Bedingungen haben schaffen wollen, die der latenten Tuberkulose des Menschen entsprechen, also einer viele Jahre hindurch nicht zur Ausheilung kommenden aber auch nicht fortschreitenden Tuberkulose. Daß nach biologischer Heilung der von der Erstinfektion

¹ Auch M. LURIE fand neuerdings im Tierversuch einen Parallelismus zwischen der Schwere der Tuberkulose und der Immunität.

herrührenden tuberkulösen Prozesse die Immunität erlischt, geht aus anderen Erfahrungen hervor; ich erinnere nur an die Sektionsbefunde echter Reinfektion beim Menschen. Solche Reinfektionen wurden fast ausschließlich bei Individuen in höherem Lebensalter festgestellt, bei denen die Erstinfektion offenbar Jahrzehnte zurücklag und völlig ausgeheilt war.

Nun scheinen allerdings die älteren Experimente einer *künstlichen Immunisierung von Tieren gegen Tuberkulose*, ich denke hier im besonderen an die Versuche an großen Tieren, auf eine sehr maßgebliche Beeinflussung des Krankheitsgeschehens durch vorangegangene oder fehlende Immunisierung hinzudeuten. Das KOCHSche Phänomen ist in der Tat höchst eindrucksvoll und in seinen verschiedenen Abwandlungen in Abhängigkeit von dem gewählten Infektionsmodus und der gewählten Tierart immer wieder untersucht worden. Erst vor kurzem haben BIELING und SCHWARTZ zu der Frage der allergischen Reaktion der Lungen tuberkulöser Kaninchen gegenüber künstlichen massiven Neuinfektionen von außen einen interessanten pathologisch-anatomischen und bakteriologischen Beitrag geliefert. Wenn BIELING in seinem Vortrag in Kreuznach an seine Befunde Hypothesen knüpft über die bei der spezifischen erworbenen Abwehr wirksamen Ursachen, so wird hieraus sicher mancher Anregung für weitere Forschung gewinnen, die zum Ziel haben, das Wesen der Immunität aufzuklären. Wenn BIELING aber weiter glaubt, aus seinen Experimenten schließen zu müssen: „Im lebenden Krankheitskeim liegt also auch der Gestaltungsfaktor für die von ihm hervorgerufene Krankheit. Der Bacillus ist also die einheitliche Ursache der verschiedenen Krankheitsbilder, die von ihm je nach der Reaktionslage des Infizierten hervorgerufen werden. Er selbst aber ist es auch, der diese verschiedene Reaktionslage schafft,“ so könnten diese Sätze dahin verstanden werden, als ob auch nach BIELING im Sinne von BEHRING, RÖMER und RANKE der Bacillus und die von ihm erzeugte Allergie für Entstehung und Verlauf der Tuberkulose in erster Linie verantwortlich zu machen sei. Ob dies wirklich gemeint ist, erscheint mir zweifelhaft, vor allem weil der Autor gar nicht den Versuch gemacht hat, eine derartige Auffassung näher zu begründen. Aus seinen Experimenten, die unter Versuchsbedingungen an gestellt worden sind, *die es in der Praxis nicht gibt*, kann dies jedenfalls nicht geschlossen werden. Denn in diesen Versuchen sind ja gerade die unter den natürlichen Bedingungen des Lebens maßgeblichen Gestaltungsfaktoren für das tuberkulöse Krankheitsgeschehen künstlich ausgeschaltet worden. Meiner Ansicht nach sollte vor einer derartigen Deutung der BIELINGSchen Schlußfolgerung schon die Tatsache warnen, daß von der anscheinend erstaunlich hohen Immunität, die BEHRING (2) und KOCH und seine Mitarbeiter in ihren Experimenten an großen Versuchstieren haben nachweisen können, nichts mehr zu sehen war, als das Immunisierungsverfahren *unter den Bedingungen der Praxis* nachgeprüft wurde. Das zeigt eben, wie erheblich die Bedingungen der Krankheitsentstehung, wie sie bei solchen künstlichen Tierversuchen gegeben sind, von den natürlichen Verhältnissen abweichen.

Es sprechen nun noch andere Beobachtungen für die Annahme, daß die Krankheit in ihren typischen Abläufen in der Hauptsache *nicht von spezifischen Abwehrkräften* gestaltet wird. Daß das grundverschiedene Verhalten der einzelnen Tierspezies der Tuberkulose gegenüber nur aus Verschiedenheiten der angeborenen Körperverfassung zu erklären ist, wurde schon erwähnt. Auch bei den Einzelindividuen ein und derselben Spezies treten — und zwar offenbar in

Abhängigkeit von der individuellen natürlichen Resistenz — beim Menschen und im Tierversuch *bereits der Erstinfektion gegenüber* starke Verschiedenheiten hervor und *die dabei erkennbaren Leistungen defensiver Kräfte übersteigen bei weitem alles, was durch eine spezifische Immunisierung unter natürlichen Verhältnissen erreicht werden kann.*

Nach den bei anderen Infektionskrankheiten vorliegenden Erfahrungen muß, worauf im besonderen I. Bauer (2, 3) hingewiesen hat, bei der Tuberkulose mit gewissen Variationen auch in *der Fähigkeit sich zu immunisieren* in Abhängigkeit von der verschiedenen *erblichen Anlage* der Einzelindividuen gerechnet werden. Die großen individuellen Unterschiede in der Reaktion der Menschen der Erstinfektion gegenüber können aber hierauf allein nicht beruhen.

Eine besondere Prägung hat die Lehre von der entscheidenden Bedeutung von Immunitätsvorgängen für den Krankheitsverlauf durch BEHRING und RÖMER erhalten. Nach BEHRING und RÖMER verdankt der Erwachsene seine erhöhte Widerstandsfähigkeit gegenüber der Tuberkulose einer *immunisierenden Kindheitsinfektion*. Auch darin, daß neue schwere Angriffe des Virus, sei es endogen, sei es exogen, bei ihm zur *chronischen Lungenschwindsucht und nicht zu akuter generalisierter Tuberkulose* führen, soll die mit der früheren Infektion erworbene Immunität zutage treten.

Gegen diese Formulierung der Immunitätslehre lassen sich schwerwiegende Einwände erheben, die zugleich gegen die ganze Überbewertung spezifischer Abwehrkräfte gerichtet sind.

Erstens ist es unrichtig, daß, wie BEHRING und RÖMER meinen, die chronische isolierte Lungenschwindsucht des Erwachsenen so gut wie immer *auf dem Boden einer Kindheitsinfektion* entsteht. Etwa 30—40% aller Menschen erwerben ihre Erstinfektion als *jugendliche Erwachsene*, d. h. in einem Lebensalter von 15—25 Jahren. WEINBERG (4) hat für sein Material eine Gefährdung durch Neuinfektion im Alter von 16—20 Jahren von 18% berechnet (vgl. auch S. 128). Hieraus dürfen wir vermuten, *daß sich eine isolierte Lungenschwindsucht häufig genug auch ohne Kindheitsinfektion entwickelt*. Denn warum sollte aus Primärinfektionen Erwachsener nicht mindestens ebensooft eine Lungenschwindsucht entstehen können wie aus Kindheitsinfektionen?

Auf der anderen Seite haben zahlreiche Erfahrungen die Behauptung widerlegt, daß Erstinfektionen im Erwachsenenalter bei dem Mangel einer immunisierenden Kindheitsinfektion eine *ungünstig verlaufende akute generalisierte Tuberkulose* zur Folge haben müßten. Im besonderen die neuesten Beobachtungen in den skandinavischen Ländern [ARBORELIUS, WÜRTZEN¹, HECKSCHER, SCHEEL (1, 2) und HEIMBECK] haben gezeigt, daß Erwachsene die Erstinfektion in der Regel überwinden, ohne zu erkranken. Entwickelt sich eine Krankheit, so verläuft diese im allgemeinen chronisch und relativ gutartig. Bei einigen von den Lehrschwestern, die sich im Ullevål-Hospital bei der Krankenpflege infizierten (HEIMBECK) ist es zu einer *chronischen Lungenschwindsucht* gekommen, die die Behandlung der Schwestern über längere Zeit in einer Lungenheilstätte erforderlich machte.

Neuerdings sind auch OPIE und MCPHEDRAN auf Grund ihrer epidemiologischen Untersuchungen zu dem Schluß gekommen: „Since in persons first exposed to tuberculosis after

¹ Zit. bei HECKSCHER.

15 years of age, the frequency of infection, like that of early childhood under corresponding conditions, increases rapidly and far exceeds that of the general population, the adult type of pulmonary tuberculosis is evidently acquired by contact, this pulmonary tuberculosis of adult type is not the continuation of tuberculosis of childhood, but is an exogenous infection acquired in adolescence or adult life.“

Auch für die Bevölkerung Deutschlands und anderer Länder würde nach meiner Überzeugung der Beweis erbracht werden können, daß bei Erwachsenen auch *infolge später Primärinfektionen und ohne Vorausgehen von früheren Infekten in der Kindheit* eine typische isolierte Lungenschwindsucht entstehen kann, wenn man sich nur entschließen würde, diesen wichtigen Dingen in der Praxis eine größere Aufmerksamkeit zu schenken als es bisher geschieht.

Die Theorie von BEHRING und RÖMER hat ferner die Annahme zur notwendigen Voraussetzung, daß jede Erstinfektion, wenn sie zu fortschreitender Tuberkulose führt, als eine Ansteckung mit *zahlreichen und hochvirulenten* Bacillen anzusehen ist, und daß andererseits der Umstand, daß ein Mensch die Erstinfektion überwindet, in der Hauptsache oder gar ausschließlich auf besonders *günstige Infektionsbedingungen* (kleine Dosis, geringe Virulenz) zurückzuführen ist. Denn wenn diese Voraussetzung nicht gemacht wird, würde niemand einsehen, warum man gezwungen ist, für einen Erwachsenen eine *Immunität durch frühere Infektionen* anzunehmen, der gegen eine Infektion im späteren Lebensalter nur dieselbe hohe *Abwehrbereitschaft zeigt wie Kinder* gegenüber Erstinfektionen zwischen dem 4. und 10. Lebensjahr.

Meine Ausführungen im vorangehenden Abschnitt haben, wie ich hoffe, gezeigt, daß die gegenüber der Erstinfektion hervortretenden auffallenden individuellen Unterschiede *nicht aus derartigen Verschiedenheiten der Infektionsbedingungen* erklärt werden dürfen. Wer also mit einer geheilten Erstinfektion das Erwachsenenalter erreicht, hat, wie LYDTIN (2, 3) mit Recht betont, hiermit schon den Beweis geliefert, daß er über eine *höhere Widerstandsfähigkeit* verfügt. Solche Menschen stellen bis zu einem gewissen Grade eine Auslese der Resistenten dar, denn der größere Teil der Tuberkulosehinfälligen ist an der Infektion schon in einem relativ frühen Alter zugrunde gegangen. Gewiß ist diese Resistenz nichts Gleichbleibendes, sondern nach Lebensalter und äußeren Lebensbedingungen größeren Schwankungen ausgesetzt. Es ist aber wohl einleuchtend, daß wir bei Menschen, die sich schon einmal im Kampf gegen die Tuberkulose bewährt haben, im allgemeinen auch späterhin nicht die gleichen Verlaufsformen der Tuberkulose zu erwarten haben als bei erstinfizierten Erwachsenen oder gar erstinfizierten Kindern. Die Inanspruchnahme einer besonderen Immunisierung durch vorangegangene Infektionen als Erklärung für die erhöhte Widerstandsfähigkeit des Erwachsenen erscheint auch hiernach absolut entbehrlich.

Die epidemiologisch höchst bedeutsame Tatsache, daß *Naturvölker*, wenn die Tuberkulose in sie eingeschleppt wird, der Seuche in ganz anderem Ausmaße zum Opfer fallen als zivilisierte Völker, bei denen die Tuberkulose seit langem heimisch ist, läßt sich, wie wir noch zeigen werden, ohne die Theorie von der immunisierenden Kindheitsinfektion befriedigend erklären.

Endlich haben ROSENFELD, BRAEUNING und NEUMANN u. a. mit Recht auf folgendes hingewiesen: Wäre die Tuberkuloseimmunität für das Krankheitsgeschehen epidemiologisch von wesentlicher Bedeutung, so wäre eine *ganz*

andere Alterskurve der Tuberkulosesterblichkeit zu erwarten als die, welche tatsächlich beobachtet wird. Die weitgehende Durchseuchung mit Tuberkulose in der Kindheit hätte eine *Abnahme* der Tuberkulosesterblichkeit in der Pubertäts- und Nachpubertätszeit herbeiführen müssen. In Wirklichkeit sehen wir ganz im Gegenteil einen *steilen Anstieg der Sterblichkeitskurve* mit Beginn der Pubertätszeit.

Nach dem Gesagten ist *die Lehre von der entscheidenden Bedeutung der spezifischen Immunität für den Ablauf der Tuberkulose weder durch experimentelle Erfahrungen noch auch durch Beobachtungen am Menschen ausreichend gestützt*, die angeführten Tatsachen widersprechen im besonderen der Annahme, daß der Erwachsene seine höhere Widerstandsfähigkeit der Tuberkulose gegenüber einer immunisierenden Kindheitsinfektion verdankt. Wir haben in einem früheren Abschnitt zu zeigen versucht, daß auch die mit der Deutung der Tuberkuloseimmunität durch Römer u. a. eng verknüpfte Vorstellung, der ungünstige und günstige Verlauf der Tuberkulose nach der Erstinfektion sei wesentlich auch durch den *Infektionsmodus* (leichte und schwere Infektionen) bedingt, heute nicht mehr aufrecht zu erhalten ist. Die großen Verschiedenheiten, denen wir bei infizierten Menschen hinsichtlich des Ablaufes ihrer Tuberkulose begegnen, können somit *in der Hauptsache weder aus den quantitativen Besonderheiten der Infektion noch auch aus der jeweiligen Immunitätslage des Infizierten* befriedigend erklärt werden, wir müssen dafür vielmehr in der Hauptsache *Unterschiede in der dem Individuum von Natur aus gegebenen Abwehrkraft* verantwortlich machen.

Dies ist ja eigentlich schon nach Erwägungen allgemeiner Art sehr wahrscheinlich.

Die großen Verschiedenheiten im Verhalten äußeren Schädigungen gegenüber bei pflanzlichen und tierischen Organismen sind eine gesicherte Erfahrungstatsache. Viele Erfahrungen machen nun wahrscheinlich, daß diese Resistenz der Einzelindividuen eine *vererbare* Grundlage besitzt, im besonderen bei Pflanzen hat man an einer Reihe von Beispielen gesehen, daß gewisse Eigenschaften, wie die Widerstandsfähigkeit gegen bestimmte Pilzkrankungen vererbt werden und hat diese Erkenntnisse bereits für die Praxis fruchtbar gemacht (E. BAUR). Beim Menschen stößt allerdings die Klärung der Frage, inwieweit die natürliche, individuelle Resistenz erblich, inwieweit sie umweltbedingt ist, auf große Schwierigkeiten.

Bei der Tuberkulose sind noch verhältnismäßig einfach zu beurteilen gewisse Erfahrungen der Praxis, die auf eine *milieubedingte Veränderlichkeit dieser natürlichen Widerstandskräfte* hindeuten. Es erscheint zweckmäßig, von diesen Erfahrungen auszugehen. Wir werden dann besser imstande sein, auch die Wirkung von Erbfaktoren bei der Tuberkulose abzuschätzen: Erbfaktoren wird eine um so maßgeblichere Bedeutung für das Krankheitsgeschehen eingeräumt werden müssen, je weniger nach den Erfahrungen der Praxis die allgemeine natürliche Resistenz durch *Umweltfaktoren* beeinflußt wird.

Klinische und experimentelle Erfahrungen sprechen nun, wie kurz gezeigt werden soll, für einen *recht starken Einfluß von Umweltfaktoren auf die Widerstandsfähigkeit des Menschen der Tuberkulose gegenüber*. Es sei bemerkt, daß im folgenden nur von den *nichtspezifischen* Umweltbedingungen die Rede ist. Die Bedeutung der Infektionsbedingungen ist schon erörtert worden.

III. Die Beeinflussung der natürlichen Widerstandsfähigkeit des Menschen gegen Tuberkulose durch die äußeren Lebensbedingungen.

Umweltsfaktoren wirken in sehr komplizierter Weise auf den Menschen ein. Wie aus zahlreichen Erfahrungen hervorgeht, wird die Gefahr, an Tuberkulose zu erkranken, durch Kummer und Sorgen, körperliche Strapazen und mangelhafte Ernährung erhöht. In der Kurve der Tuberkulosesterblichkeit nach dem Lebensalter kommt in dem hohen Wellenberg, der dem 20.—60. Lebensjahr aufgelagert ist, die Abhängigkeit der Tuberkulosesterblichkeit vom *Berufsleben* zum Ausdruck. Auch die der höheren oder geringeren beruflichen Beanspruchung der *Frau* parallelgehende höhere und geringere Tuberkulosemortalität kann kaum anders gedeutet werden als durch die Annahme enger Beziehungen zwischen Berufstätigkeit und Tuberkulosegefährdung. Inwieweit dabei ein bestimmter Faktor wie körperliche oder geistige Überanstrengung, Gemütsbewegungen, Mangel an Schlaf, Störung der regelmäßigen Nahrungsaufnahme, Nahrungsmangel oder besondere Schädigungen des Berufes von Bedeutung sind, läßt sich weder aus Einzelerfahrungen noch aus Statistiken sicher entscheiden. Etwas genauer sind wir unterrichtet über die Tuberkulosesterblichkeit *bestimmter Berufsgruppen*. Wenn hier auch überall Ausleseerscheinungen mitspielen — gewisse Berufe werden von kräftigen, andere von schwächlichen Menschen bevorzugt —, so gibt es doch Beobachtungen, die den Zusammenhang der Tuberkulose mit beruflichen Schädigungen bestimmter Art klar erweisen. Ich erinnere nur an die besonders eindrucksvoll von KÖLSCH aufgezeigte erhöhte Tuberkulosesterblichkeit der *Staubberufe* und der *Alkoholgewerbe*.

Von größtem Einfluß auf die Tuberkulosesterblichkeit ist bekanntlich die *soziale*, im besonderen die *wirtschaftliche Lage*. In der wirtschaftlich schlechter gestellten Bevölkerung ist die Tuberkulosesterblichkeit von jeher und in allen Ländern beträchtlich höher gewesen als in den wohlhabenden Bevölkerungsanteilen. FLORSCHÜTZ konnte an einer großen Zahl von Versicherten einer Lebensversicherungsgesellschaft nachweisen, daß die Tuberkulosesterblichkeit der Höhe der Versicherungsprämie parallel geht. HERSCH stellte Untersuchungen an über das Verhältnis der Tuberkulosesterblichkeit zum Wohlstand in 20 Pariser Arrondissements, wobei er davon ausging, wieviele von 100 Haushaltungen dieser Bezirke eine bestimmte Wohnsteuer zu entrichten hatten bzw. davor befreit waren, und die so ermittelten Zahlen zu der Tuberkulosesterblichkeit der Bezirke in Beziehung brachte. In den dichtest bevölkerten, zugleich auch ärmsten Bezirken, war die Sterbeziffer an Tuberkulose viel höher als in den reicheren Stadtteilen. Auch nach STEVENSON, G. WOLFF und FREUDENBERG erwies sich die Korrelation zwischen Tuberkulosesterblichkeit und wirtschaftlicher Lage nach allen Berechnungen aus London, Berlin und Paris als ziemlich hoch, soweit es überhaupt möglich war, derartige Beziehungen statistisch zu erfassen¹. Die *Beziehungen zwischen Tuberkulose und der sozialen Lage* sind vor TELEKY (2), WEINBERG (2, 3), GOTTSTEIN (3), ICKERT (4), HAMEL, GUNDEL so eingehend erörtert worden, daß hier auf diese Arbeiten verwiesen werden kann. Wenn in neuerer Zeit die Gegensätze zwischen reich und arm in der Tuberkulosesterblichkeit nicht mehr so deutlich wie früher hervortreten, so

¹ Weiteres Schrifttum bei GÖRZL.

hängt das in einer Reihe von Ländern offenbar damit zusammen, daß die *Versicherungsgesetzgebung* in bevorzugtem Maße den Bevölkerungsschichten in schlechter wirtschaftlicher Lage zugute kommt. Auch der Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit unter dem Einfluß der sozialen Gesetzgebung spricht ja für sehr enge Beziehungen zwischen Tuberkulose und sozialer Not. Es ist eine bemerkenswerte oft zitierte Erscheinung, daß die immer besser organisierte Bekämpfung des sozialen Elends der arbeitenden Bevölkerungsmassen in Deutschland und in anderen Ländern zunächst lediglich einen Rückgang der Tuberkulosemortalität im berufsfähigen Alter zur Folge gehabt hat, während erst lange Zeit danach, offenbar mit der Verminderung der Ansteckungsquellen auch die Tuberkulose der Kinder zurückgegangen ist [GOTTSTEIN (2), G. WOLFF u. a.].

Als Massenexperiment größten Stils hat der *Weltkrieg* die verhängnisvolle Wirkung des Mangels an Nahrungsmitteln, der Arbeitsüberlastung, der Influenza eindrucksvoll dargetan. Weniger bekannt ist, wie erheblich offenbar auch an der erschreckenden *Tuberkulosesterblichkeit der sog. Naturvölker* Schädigungen der Widerstandsfähigkeit durch verschiedenartige Umweltseinflüsse Anteil haben.

Die neuesten bemerkenswerten Beobachtungen von F. K. KLEINE und LYLE CUMMINS (2) in Afrika haben gezeigt, daß selbst bei Naturvölkern die in sie eingeschleppte Tuberkulose nicht zu Massenerkrankungen und zu epidemischer Ausbreitung führt, sofern nur die Völker oder Volksstämme unter den gewohnten Bedingungen des Klimas, der Wohnung, der Ernährung in ihrer Heimat weiter leben. Zu einer Häufung von Tuberkulose, und zwar dann mit Vorwiegen der akuten malignen Verlaufsformen bei Erwachsenen kommt es augenscheinlich nur dann, wenn mit der Tuberkulosedurchseuchung schädigende Umwelteinflüsse Hand in Hand gehen. So verschlechtern sich, worauf ZIEMANN u. a. hingewiesen haben, die Wohnungs- und Ernährungsverhältnisse der farbigen Rasse meist, wenn sie zum ersten Male mit dem Europäer zusammentrifft. Von besonderem Einfluß ist vielleicht, daß das Leben in Zelten mit dem in festen Häusern vertauscht wird. Ferner werden mit der Tuberkulose eine Reihe von anderen Infektionskrankheiten übertragen, die, wie im Weltkriege die Influenza, den Verlauf der Tuberkulose ungünstig beeinflussen. Auch der Alkohol hat gewiß oft der Tuberkulose den Boden bereitet. Für Eingeborene aus Afrika und Australien, die in fremde Erdteile verpflanzt wurden und dort unter ganz ungewohnten ungünstigen Bedingungen haben arbeiten müssen, kommen weiter als dispositionsfördernde Momente in Betracht: Klimawechsel, fehlende Anpassung an die schwere körperliche Arbeit und Unterbringung in Massenquartieren. [Vgl. hierzu auch die interessanten Beobachtungen von OPIE und BUSHNELL an Negern, von FERGUSON an Indianern Nordamerikas, auf die ich an anderer Stelle näher eingegangen bin (B. LANGE, 6).]

Daß die Körperverfassung des Menschen und sein Verhalten der Tuberkulose gegenüber von äußeren Einflüssen wesentlich abhängt, geht auch aus zwei Tatsachen hervor, die ich hier noch kurz andeuten möchte. Erstens aus den Erfolgen der *Behandlung* der Tuberkulose. Sie beruhen in der Hauptsache auf einer Ausschaltung der oben erwähnten schädlichen Umwelteinflüsse und auf ärztlichen Maßnahmen, die auf Kräftigung der allgemeinen Widerstandsfähigkeit und Ruhigstellung der erkrankten Lungen abzielen. Zweitens verdient der *Wechsel im Charakter der Krankheit bei ein und demselben Individuum* in verschiedenen Zeiten Beachtung. Auch dieser Wechsel weist eindringlich auf Schwankungen der natürlichen Widerstandsfähigkeit hin, die offenbar in der Hauptsache unter der Wirkung wechselnder Umweltbedingungen zustande kommen. Verglichen mit den oben erwähnten Umwelteinflüssen spielt nach vielen Erfahrungen das *Trauma* als mitwirkende Ursache bei der Tuberkuloseentstehung nur eine untergeordnete Rolle (Schrifttum siehe E. HAGER).

Der Reaktionsweise des Menschen dem Tuberkelbacillus gegenüber müsse nach theoretischen Erwägungen erbliche Eigenschaften zugrunde liegen, nach dem Gesagten kann aber die *Manifestationswahrscheinlichkeit* solcher erbliche Anlagen nicht groß sein. Ob im Einzelfalle eine Anlage zur Tuberkulose manifest wird, hängt im hohen Grade von der Gunst oder Ungunst des Milieus ab.

IV. Die erblichen Grundlagen der natürlichen Widerstandsfähigkeit.

1. Tuberkulose und Lebensalter.

Jede Erforschung der in der Erbmasse gegebenen Voraussetzung einer Krankheitsentstehung muß der Tatsache Rechnung tragen, daß ererbte Krankheitsanlagen oft erst in einem bestimmten *Lebensalter* in Erscheinung treten. Auch bei der Tuberkulose bestehen nun augenscheinlich Beziehungen zwischen Lebensalter und Erkrankung mannigfacher Art. Die Entscheidung darüber, inwieweit eine höhere oder geringere Tuberkulosesterblichkeit oder besondere Ablaufseigentümlichkeiten der Tuberkulose in den einzelnen Lebensaltern als *strenge altersgebunden* anzusehen sind, inwieweit sie von den nach dem Lebensalter wechselnden *äußeren Lebensbedingungen* abhängen, kann, wie wir sehen werden, recht schwierig sein.

Epidemiologischen Erfahrungen nach ist die Tuberkulosesterblichkeit im frühestem Kindesalter hoch, die im sog. Schulalter auffallend niedrig, von etwa dem 13. Lebensjahr an steigt die Mortalitätskurve wieder steil an und erreicht einen Gipfel am Ende des zweiten Lebensjahrzehnts. Diesem Gipfel schließt sich ein breiter, erst im Greisenalter sich etwas abflachender Höhenzug an [B. MÖLLERS, GOTTSTEIN (2)]. Die Tuberkulosesterblichkeit nach dem Lebensalter weist zwar zu verschiedenen Zeiten und bei verschiedenen Völkern nicht unbedeutende Unterschiede auf, dennoch ist ein gewisser typischer Verlauf der Kurve durchweg erkennbar. Vor allem ist der U-förmige Beginn der Kurve stets ausgesprochen.

Berücksichtigen wir die auf Seite 128 wiedergegebenen Werte für die Durchseuchung der Bevölkerung mit Tuberkulose, sehen wir sofort, daß der Verlauf dieser Lebensalterskurve der dem Lebensalter entsprechenden *Infektionshäufigkeit* keineswegs parallel geht. Nun hat es nicht an Versuchen gefehlt, Verschiedenheiten der Infektionsdosis, der Infektions-Folge und Wiederholung zur Erklärung dieses eigenartigen Verhaltens der Tuberkulosesterblichkeit nach dem Lebensalter heranzuziehen. Bekanntlich vollzieht sich die Infektion des Säuglings ganz vorwiegend intrafamiliär, die im späteren Alter zu einem erheblichen Teil extrafamiliär [KLEINSCHMIDT (2)] und man vermutete, daß die erstere Infektionsart häufiger eine massive und oft wiederholte, die im späteren Kindesalter erworbenene in der Hauptsache eine einmalige und leichte Infektion sei. Auch für die Pubertätszeit glaubte man, wieder besonders massige Ansteckungen voraussetzen zu dürfen. Beobachtungen, aus denen sich derartige Vermutungen stützen ließen, haben aber nicht beigebracht werden können. Wie an früherer Stelle erwähnt, haben wir gar keinen Anlaß zu der Annahme, daß hinsichtlich der Infektionsdosis nach dem Lebensalter Unterschiede bestehen. Anders zu beurteilen ist, wie wir noch sehen werden, in dieser Hinsicht die Bedeutung gewisser *unspezifischer* Milieueinflüsse.

Was zunächst die *hohe Tuberkulosesterblichkeit im ersten Lebensjahr* betrifft, so kann diese nach allen Erfahrungen nur auf eine besonders hohe Morbidität und Letalität der Säuglingsinfektion zurückgeführt werden. Die Säuglingstuberkulose galt früher allgemein als eine unbedingt tödliche Erkrankung. Diese Auffassung ist heute verlassen, die Letalität im ersten Lebensjahr wird aber immer noch auf rund 60% geschätzt, die Angaben der einzelnen Autoren darüber schwanken erheblich. Auch die für die Mortalität der exponierten Säuglinge ohne Berücksichtigung einer nachweislich erfolgten Infektion angegebenen Prozentzahlen sind als zuverlässig nicht anzusehen. Die Letalität der Säuglingstuberkulose hängt ja wesentlich von der Beschaffenheit des gerade untersuchten Milieus ab, je desolater die Verhältnisse in Familien mit Tuberkulösen sind, umso höher auch die Säuglingssterblichkeit an Tuberkulose. Die von BRAEUNUNG und NEUMANN für die Sterblichkeit von Säuglingen im tuberkulösen Milieu angegebene Ziffer von 6% dürfte eine untere Grenze darstellen und lediglich für einen besonders gut geleiteten Fürsorgebezirk Gültigkeit haben (vgl. die Ausführungen von SIMON und REDEKER, KREUSER und von GÖTZL im Handbuch der Kindertuberkulose von PIRQUET und ENGEL). Besonders ungünstig sind die Chancen bei einer Infektion im ersten Vierteljahr bzw. Halbjahr, sie bessern sich dann von Monat zu Monat. Die Letalität der infizierten Kinder im zweiten Lebensjahr beträgt im Durchschnitt kaum die Hälfte der Letalität im ersten, im dritten Lebensjahr sinkt sie dann noch weiter ab.

Zum Verständnis der außerordentlich hohen Tuberkulose-Letalität des Säuglings, ihrer raschen Abnahme mit zunehmendem Lebensalter muß die hohe Allgemeinsterblichkeit des Säuglingsalters berücksichtigt werden. Man gewinnt dann, wie HOLLÓ mit Recht hervorhebt, den Eindruck, daß die Hinfälligkeit des Säuglings der Tuberkulose gegenüber nur eine *Teilerscheinung seiner allgemeinen Widerstandslosigkeit gegenüber Schädlichkeiten jeder Art* und die Minderung der Tuberkuloseletalität im zunehmenden Alter einer auf der ganzen Linie zunehmenden Widerstandsfähigkeit entspricht. Auch die Widerstandsfähigkeit der Kinder anderen Infektionen gegenüber ist ja im allgemeinen um so geringer, je jünger das Kind ist.

Die *mit dem Lebensalter zunehmende Widerstandsfähigkeit des Kindes der Tuberkulose gegenüber* kommt auch in klinischen und anatomisch-pathologischen Befunden klar zum Ausdruck. Auf Grund solcher Befunde wird immer wieder hingewiesen auf die mit dem Alter abnehmende Tendenz der Tuberkulose zur Generalisation und zu ausgedehnten Lymphknotenverkäsungen, auf die Zunahme indurativer Vorgänge. PIRQUET (2) sagt in einem vor einigen Jahren erschienenen Aufsatz: „Die erste Infektion eines Menschen mit dem Tuberkelbacillus scheint in allen Lebensaltern prinzipiell ähnlich zu verlaufen; der Primäraffekt — der Ghonsche Herd z. B. — und die regionären Lymphknoten zeigen da keine wesentlichen Verschiedenheiten. Aber gleich die nächste Etappe, das sekundäre Stadium HAMBURGERS, ist in seiner Art, seiner zeitlichen und räumlichen Ausdehnung, stark vom Lebensalter beeinflusst. Während der Säugling zu einer sekundären Entwicklung von Tuberkeln in allen Organen neigt, haben wir beim Kleinkind schon eine Beschränkung der sekundären Effloreszenzen im Sinne des mehr oberflächlichen Krankheitsbildes der Skrofulose, und beim Schulkind scheint in den meisten Fällen eine sekundäre Ausbreitung überhaupt zu unterbleiben [vgl. auch die klinischen Beobachtungen von ST. ENGEL und SEGALL,

KLEINSCHMIDT (1), H. LANGER (1, 2), ELIASBERG, SIMON-REDEKER, die anatomischen von HARBITZ, HEDRÉN, GHON (2), HAMBURGER und SLUKA, LUBARSCH, M. LANGE, BLUMENBERG].

Die zugunsten der älteren Kinder hervortretenden Unterschiede im Tuberkuloseablauf können nur zum kleinsten Teil daraus erklärt werden, daß von Klinikern und Anatomen im allgemeinen umso häufiger geheilte Tuberkulosen angetroffen werden müssen, je länger der Zwischenraum zwischen Infektion und klinischer oder anatomischer Untersuchung der Kinder ist. Sie sind vielmehr *in der Hauptsache Ausdruck der an das Lebensalter gebundenen verschiedenen Reaktionsweise*. Eine zwangsläufig an das Lebensalter geknüpfte Krankheitsbereitschaft tritt ja auch bei andern Infektionskrankheiten deutlich zu Tage. Der Diphtherieinfektion gegenüber besitzen beispielsweise kleine Kinder eine höhere Anfälligkeit als ältere Kinder und Erwachsene. Masern und Keuchhusten sind um so gefährlicher, je jünger das Kind ist. Gegen Poliomyelitis besitzen Erwachsene eine natürliche Resistenz, umgekehrt ist die Widerstandsfähigkeit der Kinder höher als die der Erwachsenen gegen Typhus und Fleckfieber. Auch Tierversuche, wie die der Englischen Tuberkulosekommission, haben eine größere Hinfälligkeit der jungen Tiere, verglichen mit den älteren, der Tuberkuloseinfektion gegenüber deutlich erkennen lassen.

Daß im besonderen beim Säugling auch *Ernährung und Pflege* diese Disposition modifizieren können, darf wohl als eine gesicherte Erfahrung angesehen werden. ST. ENGEL (1) und GOTTSTEIN (2) fanden eine wesentlich geringere Tuberkulosesterblichkeit bei Brustkindern im Vergleich zu solchen, die künstlich ernährt wurden. Auch die günstige Wirkung auf den Gesundheitszustand tuberkuloseinfizierter Kleinkinder, die mit ihrer Herausnahme aus den schlechten wirtschaftlichen und hygienischen Verhältnissen der Familie verbunden ist, deutet auf eine solche Änderung der Altersdisposition durch Einflüsse des Milieus hin.

Auf eine an das Lebensalter geknüpfte Disposition ist wohl im wesentlichen auch die Tatsache zurückzuführen, daß die *Kindertuberkulose vielfach andere Erscheinungsformen* hat als die der Erwachsenen. Beim Kinde stehen die generalisierten Tuberkuloseformen und die Bronchialdrüsentuberkulosen im Vordergrund, während das Bild der Erwachsenenentuberkulose von der chronischen isolierten Lungenschwindsucht beherrscht wird. Die erhöhte Resistenz der Erwachsenen der Tuberkulose gegenüber verglichen mit dem Kinde ist bis zu einem gewissen Grade dadurch bedingt, daß in zivilisierten Ländern die meisten Erwachsenen bereits eine frühe Infektion überwunden haben, also bis zu einem gewissen Grade eine Auslese der Widerstandsfähigen darstellen. Doch hat dieses Moment untergeordnete Bedeutung, denn wir sehen, daß auch gegenüber der Erstinfektion wichtige Unterschiede im Verhalten der Erwachsenen und Kinder bestehen (vgl. S. 141). Daß zur Erklärung solcher Unterschiede die Theorie von BEHRING und RÖMER nicht herangezogen werden darf, wurde bereits erwähnt.

Die Jahre der *Pubertät* und *Nachpubertätszeit* nehmen nun insofern noch eine Sonderstellung ein, als nach vielen ärztlichen Erfahrungen die Tuberkulose der jugendlichen Erwachsenen sich durch eine *Neigung zum malignen Verlauf* auszeichnet. In allen Ländern übereinstimmend und zu ganz verschiedenen Zeitperioden hat die Tuberkulose dieses Lebensaltersabschnittes ein besonderes Gepräge. Sie ist gefürchtet wegen der Neigung frischer Infektionen zum Fortschreiten, der Rezidivneigung bereits bestehender Tuberkulosen, der gelegentlich

auffallend starken Mitbeteiligung der Bronchialdrüsen am Krankheitsprozeß, der Tendenz von Frühfiltraten zur Einschmelzung [vgl. LUBARSCH, REDEKER (6) BEITZKE (3), HAGEN, SAEGLER]. Diese besondere Verlaufsform der Tuberkulose bei Jugendlichen ist aber, abgesehen vielleicht von den Beziehungen des Morbus ADDISON zum Pubertätsalter (GSELL und UEHLINGER), noch weniger als die Tuberkulose der Säuglinge und Kleinkinder *ausschließlich an das Lebensalter* gebunden, sondern sie hängt zum Teil auch *von den besonderen in diesem Lebensalter zur Wirkung gelangenden Einflüssen des Milieus* ab. Es wird oft zu wenig beachtet, daß der hohe Anstieg der Tuberkulosemortalität zu Beginn der Pubertätszeit sich kontinuierlich in den Wellenberg fortsetzt, der in der Alterskurve der Tuberkulosesterblichkeit dem Lebensalter von 20—60 Jahren aufgelagert ist. Dieser Umstand deutet auf gewisse Beziehungen der Tuberkulosesterblichkeit auch in der Pubertätszeit zum *Berufsleben* hin. Es beginnt ja in diesem Alter für viele Menschen der Kampf um die Existenz, und die äußere Lebensweise der Jugend erfährt eine recht einschneidende Änderung. Sehr häufig werden die Kinder vom Elternhaus getrennt und kommen in ein fremdes Milieu. Auf diese Dinge hat mit Recht erst vor einigen Jahren HOLLÓ hingewiesen. Hinzu kommt noch für diejenigen, die Schule und Elternhaus verlassen, die erhöhte Ansteckungsgefahr in der neuen Umgebung.

Auf der anderen Seite müssen aber neben den erwähnten exogenen doch *endogene Faktoren* wirksam sein, die *ausschließlich an das Lebensalter* gebunden sind. Es dürfte kein Zufall sein, daß das große Sterben an Lungenschwindsucht mit dem Eintritt der *Geschlechtsreife* beginnt. Statistisch läßt sich sogar ein zeitliches Zusammentreffen dieses Beginns mit dem Eintritt der Geschlechtsreife nachweisen (früherer Tuberkuloseanstieg bei Mädchen verglichen mit Knaben, zeitliche Abhängigkeit der Krankheitsentstehung vom Beginn der Menstruation). Hier müssen innere Zusammenhänge zwischen Geschlechtsfunktion und Krankheit bestehen [SORGO, I. BAUER (2, 3), SCHERER, HAGEN].

Mit der *Involution der Geschlechtsdrüsen im Alter* und einer *erhöhten Neigung zu Bindegewebsentwicklung* mag der sehr chronische und mit Cirrhosen einhergehende Tuberkuloseverlauf des *höheren Lebensalters* zusammenhängen, doch sehen wir gerade auch im Alter verhältnismäßig häufig Exacerbationen von tuberkulösen Prozessen, die anscheinend jahrzehntelang latent geblieben waren, eine Tatsache auf die im besonderen ANDERS aufmerksam gemacht hat. TAUBERT hat am Sektionstisch festgestellt, daß „als gewöhnliches, man möchte fast sagen typisches Bild der Alterstuberkulose (in 249 von 362 Fällen) neben den chronisch indurierenden Prozessen eine rasch fortschreitende Tuberkulose in den übrigen Lungenpartien, teils als mehr produktive Form in Knötchenbildung, teils mehr exsudativ als käsige Bronchitis, Peribronchitis und Pneumonie zu finden ist“ [vgl. auch KALBFLEISCH und KAYSER-PETERSEN (1)].

2. Geschlecht und Tuberkulose.

Der an das Geschlecht gebundenen Krankheitsbereitschaft kommt bei weitem nicht die Bedeutung zu wie der im vorhergehenden Abschnitt besprochenen Lebensaltersdisposition, trotzdem müssen wir kurz darauf eingehen.

Aus einer Reihe von klinischen Einzelbeobachtungen [KLARE (1, 2), SIMON, WIESE (1), BRAEUNING und NEUMANN, HAGEN] und ebenso aus Statistiken [B. MÖLLERS, GOTTSTEIN (2)] ergibt sich, daß in der Präpubertäts- und noch

in der Pubertätszeit *Mädchen* häufiger und vor allem auch schwerer erkranken als *Knaben*. Beispielsweise fand SIMON unter 88 schweren Lungentuberkulosen im späteren Schulalter 63 Mädchen. KLARE fand 1916—26 unter 213 älteren Kindern mit offener Tuberkulose nur 25,4% Knaben, dagegen 74,6% Mädchen.

Die Statistiken zeigen weiter, daß in der Nachpubertätszeit die Kurve sich zu Ungunsten des männlichen Geschlechts gestaltet, offenbar in Abhängigkeit von der stärkeren beruflichen Beanspruchung der Männer. Es liegt nahe, das frühere Einsetzen der erhöhten Tuberkulosesterblichkeit beim weiblichen Geschlecht mit der *früheren Geschlechtsreife der Mädchen* in Beziehung zu bringen (s. o.). Doch kommen neben solchen endogenen Momenten, wie HOLLÓ zutreffend bemerkt, auch Milieueinflüsse für das besondere Verhalten der Mädchen in dieser Altersperiode in Betracht: „die Mädchen werden zu häuslichen und wirtschaftlichen Arbeiten herangezogen; sind Kranke im Hause, namentlich Tuberkulöse, so sind sie durch Krankenpflege oder Vertretung der Mutter ganz besonderen Anstrengungen ausgesetzt“. Für die Annahme, daß die stärkere Belastung der Mädchen in den Entwicklungsjahren für die erhöhte Tuberkulosesterblichkeit mit verantwortlich zu machen ist, sprechen eine Reihe von Beobachtungen aus der Praxis, die eine deutliche Abhängigkeit der Tuberkulosemorbidity für Mädchen von den äußeren Lebensbedingungen erkennen lassen. Beispielsweise sah NOBÉCOURT bei Mädchen in den Entwicklungsjahren einen besonders ungünstigen Verlauf der Tuberkulose, wenn sie in schlechtem sozialen Milieu lebten und viel arbeiten mußten.

In andern Lebensabschnitten treten Unterschiede der Tuberkulosesterblichkeit bei beiden Geschlechtern, die auf endogene Faktoren bezogen werden könnten, nicht deutlich hervor. Die erhöhte Tuberkulosesterblichkeit bei Frauen im Alter von 20—30 Jahren deutet wohl auf einen gewissen Einfluß der *Schwangerschaft* auf die Tuberkulose hin. Die Umwälzungen, die der weibliche Organismus durch die Schwangerschaft erfährt, stellen eine erhebliche Belastung dar, die verhängnisvoll werden kann, wenn eine Tuberkulose besteht. Der ungünstige Einfluß, den Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett unter Umständen auf eine bestehende Tuberkulose der Frau ausübt, ist mehrfach festgestellt worden. Es scheint sich dabei aber in der Hauptsache, wie DIEHL (1, 3) hervorhebt, um eine Beschleunigung des Absterbens der schwangeren Tuberkulösen und nicht so sehr um eine absolute Steigerung der Morbidity und Letalität durch Schwangerschaft und Wochenbett zu handeln. Von einigen Autoren wird der Einfluß der Schwangerschaft auf die Tuberkulosesterblichkeit überhaupt geleugnet [vgl. hierzu die Darstellungen bei WEINBERG (1), SCHULTZE-RHONHOF und K. HANSEN, BECKMANN und KIRCH, FRISCH, DIEHL (1, 3)].

Die individuelle natürliche Widerstandsfähigkeit und ihre erblichen Grundlagen.

Die durch Lebensalter und Geschlecht bedingte Krankheitsbereitschaft des Menschen ist nun streng genommen nicht *generell*, wir haben vielmehr gesehen, daß Hinfälligkeit bzw. Widerstandsfähigkeit dabei in hohem Maße durch *Besonderheiten der individuellen Körperverfassung* mitbestimmt wird. Nicht einmal für das Säuglingsalter besteht ja eine generelle Hinfälligkeit, denn ein nicht unbeträchtlicher Teil von infizierten Säuglingen überwindet die Infektion, augenscheinlich ohne überhaupt zu erkranken.

Ein Versuch, über die *im Individuum liegenden Bedingungen der Krankheitsentstehung* ein Urteil zu gewinnen, im besonderen darüber, wieweit sie im *Genotypus* begründet sind, begegnet den größten Schwierigkeiten. Zwar daß allgemein die Reaktionsweise des Menschen gegen den Tuberkelbacillus wie jede Reaktion eines lebenden Organismus gegen äußere Schädigungen irgendwie auch erblich bedingt ist, braucht nicht erst bewiesen zu werden. Uns interessiert aber hier die Frage, inwieweit die erbliche Anlage *für die Krankheitsentstehung entscheidend* ist und inwieweit die starken Unterschiede im Verhalten der Einzelindividuen der Tuberkulose gegenüber durch *Verschiedenheiten erblicher Eigenschaften* bedingt sind, ferner, ob es eine angeborene Tuberkuloseanlage gibt, die *in bestimmten Sippen vererbt* wird, während andere Sippen davon frei bleiben, und zum Schluß, ob wir im Stande sind, einem Menschen an *äußeren Merkmalen* anzusehen, ob er eine besondere erbliche Veranlagung zur Tuberkulose besitzt oder nicht. Um diese Fragen befriedigend zu klären, dazu reichen die bis heute vorliegenden ärztlichen Erfahrungen bei weitem noch nicht aus. Immerhin gibt eine Reihe von Erfahrungen doch erbbiologisch nicht unwichtige Hinweise.

Für die *Infektionshäufigkeit* beim Menschen, das muß voraus bemerkt werden, spielt eine erbliche Disposition nur eine ganz untergeordnete Rolle. Nach den Erfahrungen des Tierversuchs gibt es keine für Spontanerkrankung an Tuberkulose empfängliche Tierart, bei der nicht beliebige Individuen, wenn man nur den geeigneten Infektionsweg wählt, mit Sicherheit künstlich tuberkulös infiziert werden können. Der natürlichen Ansteckung gegenüber treten allerdings individuelle Unterschiede der Empfänglichkeit oft stark hervor. Vor allem sehen wir gegenüber einer oralen natürlichen Infektion die Einzelindividuen sämtlicher in Betracht kommender Tierarten sich ganz verschieden verhalten. Beachtenswerterweise treten solche Unterschiede individueller Empfänglichkeit bei der praktisch wichtigsten Infektionsart, der direkten Lungeninfektion, stark zurück. Es ist bereits mehrfach darauf hingewiesen worden, daß nach Überschreiten einer gewissen Altersgrenze so gut wie jeder Mensch eine tuberkulöse Infektion erworben hat. Auch Beobachtungen, die im Bezug auf Klarheit der dabei wirksamen Bedingungen fast an ein Experiment im Laboratorium heranreichen, sprechen für die allgemeine hohe Empfänglichkeit des Menschen für die Infektion. Kinder im tuberkulösen Milieu werden, wenn die Möglichkeit einer Ansteckung in hohem Grade und kontinuierlich gegeben ist, fast ausnahmslos tuberkulös, allerdings die einen früher, die andern später. Im Ullevål-Hospital infizierten sich die noch tuberkulinnegativen Krankenpflegerinnen bei der Pflege schwerkranker Tuberkulöser in 100%. Für die noch heute gelegentlich vertretene Ansicht, ein dauerndes Verschontbleiben von der Infektion sei auf eine besondere ererbte oder erworbene Widerstandsfähigkeit zurückzuführen, besitzen wir aus Erfahrungen keinerlei Anhaltspunkte.

Nur der *Zeitpunkt der Infektion* hängt in gewisser Beziehung von der besonderen, zum Teil vererbten Verfassung der als Eintrittspforte in Betracht kommenden Organe ab (vgl. B. LANGE (7)).

Nach dem Gesagten kann der Einfluß von Erbfaktoren auf die Krankheitsentstehung bei der Tuberkulose sich in der Hauptsache nur beziehen auf Vorhandensein oder Fehlen einer *erblichen Krankheitsbereitschaft* oder *Tuberkulosehinfälligkeit*.

Eine Trennung der für die *Krankheitsentstehung* maßgeblichen Bedingungen von denen, die den *Verlauf* der Krankheit beeinflussen, läßt sich mangels ausreichender Erfahrungen praktisch oft nicht durchführen.

Um über die Bedeutung einer erblichen Krankheitsbereitschaft ein Urteil zu gewinnen, können wir von verschiedenen Erfahrungen ausgehen. Schon aus Beobachtungen über Beziehungen zwischen Konstitution und Tuberkulose erhalten wir Anhaltspunkte nach bestimmter Richtung hin. Eine genauere Vorstellung über die Wirkung von Erbfaktoren vermitteln uns allerdings nur Untersuchungen an *Stammbäumen* und an *Sippen mit Tuberkulösen*, gewisse epidemiologische Erfahrungen, Untersuchungen über eine Vererbung des sog. *locus minoris resistentiae*, endlich Ergebnisse der *Zwillingsforschung*.

3. Tuberkulose und Konstitution.

Die von TANDLER vorgeschlagene, von einer Reihe von Forschern [I. BAUER (2), MATHES, HART (2)] übernommene Gegenüberstellung der Begriffe *Konstitution* und *Kondition*, wobei unter Konstitution lediglich die ererbte, unter Kondition die umweltbedingte Körperverfassung verstanden wird, hat sich in der Konstitutionspathologie nicht durchsetzen können. Die Verschmelzung zwischen dem Erbbild und dem, was im Laufe des Lebens unter dem Einfluß äußerer Faktoren hinzuerworben wird, im *Phaenotypus* des Menschen ist eine so innige, daß die vorgeschlagene Trennung praktisch undurchführbar ist. Die meisten Autoren verstehen deshalb heute unter Konstitution die gesamte Körperverfassung, wie sie als Folge eines dynamischen teils gleich, teils entgegengesetzt gerichteten Wechselspiels der beiden Kräftegruppen Erbanlage und Umwelt sich ausbildet. Bei einer Besprechung der Beziehungen zwischen Konstitution und Tuberkulose haben wir stets zu berücksichtigen, daß die Untersuchung solcher Beziehungen zwar geeignet ist, die im Organismus liegenden Ursachen des verschiedenen individuellen Verhaltens des Menschen der Tuberkulose gegenüber unserem Verständnis näher zu bringen, daß sie aber noch nichts über die *erblichen* Bedingungen dieser Ursachen aussagen, sofern die Erbllichkeit gewisser konstitutioneller Eigenschaften nicht auf anderem Wege, wie auf dem Wege der Familienforschung, nachgewiesen oder wahrscheinlich gemacht worden ist. Die großen Schwierigkeiten bei dem heutigen Stand unseres Wissens, in den höchst komplizierten Synergismus von Funktionen, der der Konstitution zugrunde liegt, Einsicht zu erhalten, treten schon deutlich genug zu Tage in den vielen Bemühungen, zu einer praktisch brauchbaren Definition des Begriffes zu gelangen [vgl. F. KRAUS (2), MARTIUS (2), I. BAUER (2), HAECKER, K. H. BAUER, GÜNTHER]. Wir werden deshalb auch darauf verzichten müssen, den Begriff einer in der individuellen Konstitution verankerten *Widerstandsfähigkeit des Menschen gegen Tuberkulose* herauszuarbeiten und uns damit begnügen, gewisse ärztliche Erfahrungen zu erörtern, die Beziehungen von Besonderheiten der Konstitution zur Tuberkulose aufzeigen, sofern nur ein enger Zusammenhang solcher konstitutioneller Merkmale mit Erbfaktoren wahrscheinlich ist.

Im Hinblick auf die *tuberkulöse Erkrankung* können wir derartige Beziehungen nach zwei Richtungen hin verfolgen. Erstens, indem wir die *Krankheitshäufigkeit* bei Menschen mit bestimmten konstitutionellen Eigentümlichkeiten untersuchen, zweitens, indem wir die Frage prüfen, inwieweit der *Ablauf der Krankheit*,

im besonderen ihre *Lokalisation*, ihre *Entwicklungstendenz*, durch besondere Formen der Konstitution beeinflusst wird.

Aber auch die *Konstitution* kann bei derartigen Untersuchungen von verschiedenen Gesichtspunkten aus betrachtet werden, und dies ist in der Tat auch geschehen. Bald ist der äußere Habitus des Menschen in seiner Beziehung zur Tuberkulose untersucht worden, bald der Ablauf der Tuberkulose bei bestimmten Diathesen, bald wird die in der Konstitution liegende Gesamtdisposition zur Tuberkulose einer Betrachtung unterworfen, bald die Disposition einzelner Organe zur Erkrankung.

Bei Untersuchungen über die Beziehung zwischen Konstitution und Tuberkulose ist man bisher ausgegangen von einer *Typisierung der Konstitutionen*, d. h. von gewissen Kombinationen bestimmter konstitutioneller Merkmale, die bei einer großen Gruppe von Einzelindividuen typisch wiederkehren. Ein solches Vorgehen ist bei dem heutigen Stand unserer Kenntnisse noch nicht zu entbehren, es hatten ihm aber natürlich große Mängel an, da streng genommen jedes Individuum seine eigene Konstitution hat und Kombinationen konstitutioneller Merkmale in sehr mannigfaltiger Weise möglich sind und auch tatsächlich vorkommen.

Wir wollen im folgenden nacheinander erörtern die Beziehungen der Tuberkulose zum Habitus, zu den Diathesen und der inneren Sekretion und endlich zu besonderen Organispositionen.

a) Habitus und Tuberkulose. Schon im Altertum wurden von Ärzten gewisse Abweichungen des äußeren Habitus von der Norm intuitiv erfaßt und zu bestimmten Krankheiten in Beziehung gesetzt. So sahen schon die alten Ärzte in dem sog. *Habitus phthisicus* das äußere Zeichen einer Disposition zur Tuberkulose¹. Die erste genauere Beschreibung und Bewertung des Habitus phthisicus findet sich aber erst bei CARL ROKITANSKY.

Nach ROKITANSKY existiert „unleugbar ein Habitus, der sich durch zarte Konstruktion der Weichgebilde, zumal durch mangelhafte Entwicklung des Muskelfleisches neben Vorwiegen des Gefäßsystems, besonders aber durch eine sog. phthisische Konstitution des Brustkorbes ausspricht. Bezüglich dieser ist es von dem größten Belange, daß sie nicht — einer gewöhnlichen Meinung zu Folge — auf Kleinheit der Lungen in einem bei unzulänglicher Untersuchung enge erscheinenden Thorax basiere, sondern, daß derselben vielmehr ein sehr voluminöses Lungenorgan, in einem Thorax, der seine anscheinende Enge im Diameter anterioposterior im Übermaße durch seine Länge kompensiert, zukomme — gepaart mit einem entsprechend kleinem Bauchkavum mit kleinen Abdominaleingeweiden“. Dieser Habitus soll eine Disposition zur tuberkulösen Erkrankung abgeben.

Wenn in den älteren Darstellungen auch der charakteristische Bau des *Thorax* im Vordergrund der Betrachtung steht, so ist doch bemerkenswert, daß schon ROKITANSKY auf die dem Thorax phthisicus zugrunde liegende eigentümliche *Gesamtorganisation* hinweist. Keinesfalls wird von den älteren Autoren der Habitus phthisicus lediglich als sekundär aufgefaßt und durch die Erkrankung bedingt, sondern zugleich als *primäre, zur Erkrankung disponierende Konstitutionsanomalie*. In diesem Sinne haben nach ROKITANSKY auch BENEKE und BREHMER den Habitus phthisicus verstanden.

BREHMER sieht, sich stützend auf die anatomischen Befunde BENEKES, das morphologische Hauptmerkmal des phthisischen Habitus in einem Mißverhältnis zwischen dem voluminösen, in dem langen Thorax liegenden *Lungenorgan* und

¹ STRAUS S. 500.

dem primär abnorm kleinen *Herzen* und, wie ROKITANSKY und BENEKE, in der sehr häufig zu beobachtenden relativen Enge der Arterien. Dieses Mißverhältnis zwischen Lungen und Zirkulationssystem soll bis zu einem gewissen Grade die Ernährung der Lungen stören und so die Gefahren einer Erkrankung des Organs an Tuberkulose erhöhen (vgl. auch SCHLÜTER).

Man hat später die in der Betonung der grobanatomischen Verhältnisse liegende Einseitigkeit der BREHMERSchen Lehre erkannt [MARTIUS (2)] und mehr die *funktionelle Leistung der Organe*, im besonderen des Zirkulationssystems, in den Vordergrund gestellt. Das bedeutet aber nur eine gewisse Einschränkung der Lehre von der Bedeutung des rein anatomisch zu kleinen Herzens. Ein in der Anlage zu kleines Herz ist oft auch funktionell nicht so leistungsfähig wie ein großes. Bekanntlich hat auch F. KRAUS seit langem auf die Bedeutung des konstitutionell kleinen Herzens und engen Gefäßsystems für die Widerstandsfähigkeit Infektionskrankheiten gegenüber hingewiesen [BRUGSCH (1)]. Die Auffassung, daß die durch ein kleines Herz bei voluminöser Lunge gegebene mangelhafte Durchblutung der Lungen eine gewisse Disposition zur Lungentuberkulose schafft, läßt sich ja auch aus anderen Erfahrungen stützen. Bekanntlich behindern Mitralfehler die Entwicklung der Phthise der Lungen mehr oder weniger, weil sie mit einer Hyperämie der Lungen einhergehen, während die Anämie im Gebiete des kleinen Kreislaufs, wie sie die Pulmonalstenose erzeugt, der Ausbreitung der Lungentuberkulose oft förderlich ist.

STILLER (1, 2) konfundiert den Begriff des Habitus phthisicus mit dem von ihm aufgestellten *Habitus asthenicus*. Er sieht in dem Habitus asthenicus die Kennzeichen einer primären und angeborenen asthenischen Konstitution, die sich auf die gesamte körperliche und geistige Physiognomie des Individuums bezieht. Zum Habitus asthenicus gehört neben der schon gekennzeichneten Thoraxform, zu der STILLER in der *Costa decima fluctuans* noch ein weiteres Merkmal hinzufügt, u. a. die Grazilität des ganzen Knochengestüts, schlaife Muskulatur, dürrtiges Fettpolster, dünne, blasse Haut, kleiner Bauchraum.

In *anthropometrischer* Hinsicht ist für die Asthenie vor allem der absolute und relative Brustumfang als bedeutungsvoll angesehen worden. Es besteht bei Asthenikern ein Mißverhältnis zwischen Körperlänge und Brustumfang. Das normale Verhältnis wird nach BRUGSCH (2) in der Formel ausgedrückt: Brustumfang mal hundert dividiert durch Körperlänge gleich 50 bis 55. Ein Quotient von unter 50 soll für Asthenie sprechen. Doch hebt BRUGSCH hervor, und auch andere Autoren stimmen ihm hierin bei, daß Schmalbrüstigkeit auch für sich ohne allgemeine Asthenie vorkommt.

Wie von STILLER wird besonders von J. BAUER (2) und auch von BRUGSCH dem Habitus asthenicus als Zeichen einer Disposition zur Tuberkulose gewisse Bedeutung eingeräumt.

J. BAUER (2) faßt den dem Habitus asthenicus entsprechenden Status als eine typische Untergruppe seines *Status degenerativus* auf und weist, wie auch W. NEUMANN und MATHES, auf gewisse bei Tuberkulösen angeblich besonders häufig gefundene Degenerationszeichen (Stigmata) hin. Er betont die Erblichkeit der Habitusform unter Hinweis auf das Vorherrschen des Körpertypus in bestimmten Familien, sein sehr verschieden häufiges Vorkommen bei verschiedenen Volksstämmen und Menschenrassen.

Während von STILLER und später auch von J. BAUER, BRUGSCH u. a. der Habitus asthenicus als eine *Abweichung von der Norm* angesehen wird, verschwindet die Abgrenzung zum Normalen mit der Gleichsetzung des Habitus asthenicus und des sog. *leptosomen* Körpertypus. Dieser Typus wird dem des Athleten und des Pyknikers gegenübergestellt (KRETSCHMER). Auch die Erweiterung des Begriffsumfanges, wie sie neuerdings BORCHARDT (1, 2) vorgeschlagen hat, indem er den Habitus asthenicus als den Ausdruck einer *allgemeinen Hypoplasie der Anlage* und einer *herabgesetzten Reaktionsfähigkeit* der sog. *reizbaren Konstitution* gegenüberstellt, läßt die Grenzen des alten Begriffs verschwinden und bringt Gesichtspunkte in die Bewertung hinein, die der subjektiven Abschätzung weiten Spielraum lassen. Darin, daß bis heute eine einheitliche Auffassung über den Habitus asthenicus nicht hat erreicht werden können, liegen zum wesentlichen Teil die starken Abweichungen der Ergebnisse von Untersuchungen begründet, die die Beziehungen des Habitus asthenicus zur Tuberkulose zum Gegenstand haben. Komplizierend wirken auch eine Reihe von anderen Momenten. Wie erwähnt, schwankt die Häufigkeit des Vorkommens dieses Habitus bei verschiedenen *Volksstämmen* und *Rassen* in weiten Grenzen. WENCKEBACH hat beispielsweise über die große Verbreitung des Habitus asthenicus bei den Friesen berichtet, seine Seltenheit bei den Allemannen und Elsässern. Deshalb haben Untersuchungen, die die Mischung der Habitusformen in dem der Untersuchung jeweils unterliegenden Bevölkerungsausschnitt nicht berücksichtigen, wenig Wert. Ferner besteht eine Abhängigkeit des Habitus von *Lebensalter* und *Geschlecht*. Nach SIMON und REDEKER darf von einem ausgeprägten Habitus asthenicus im Sinne von STILLER überhaupt erst vom 10. Lebensjahre ab gesprochen werden. Es bleibt, worauf auch BAUER mit Recht hingewiesen hat, durchaus fraglich, ob das, was von den verschiedenen Autoren als Habitus asthenicus des Kindes beschrieben worden ist, im vorgeschrittenen Alter zum asthenischen Habitus des Erwachsenen wird. Vor allem aber wird fast allgemein die *Abhängigkeit des Habitus von Milieufaktoren* zugegeben, und zwar können augenscheinlich nicht nur chronische konsumierende Krankheiten, wie die Tuberkulose und der Krebs den Habitus zu einem asthenischen machen, sondern es kann bis zu einem gewissen Grade auch eine sehr schlechte soziale Lage in diesem Sinne wirken.

STEFKO berichtet, daß in Rußland während des Bürgerkrieges der Habitus der Bevölkerung sich im Sinne der Wachstumshemmung und Ausprägung des asthenischen Habitus veränderte. Schon STILLER hat darauf hingewiesen, daß bei den wohlhabenden ungarischen Juden, die auf dem Lande lebten, der phthisische Habitus fast ebenso selten ist wie bei den Kernmagyaren, während doch sonst bekanntlich bei Juden der Habitus asthenicus sehr häufig angetroffen wird.

Auf Grund solcher und ähnlicher Erwägungen sind Beziehungen zwischen Habitus asthenicus und Tuberkulose von LAENNEC, CORNET, COHNHEIM, VILLEMEN, in neuerer Zeit von WENCKEBACH, F. v. MÜLLER, EICHWALD, HAGEN u. a. abgelehnt worden. Hinsichtlich der Kindertuberkulose kommen SIMON und REDEKER zu dem Schluß, daß ein Zusammenhang zwischen Tuberkulose und asthenischem Habitus jedenfalls nicht sicher erwiesen sei. Die Autoren äußern sich ebenso wie COERPER allen Versuchen gegenüber, derartige Beziehungen festzustellen, sehr skeptisch und betonen, daß mit dem Habitus allein ein ausreichender Einblick in die konstitutionellen Gegebenheiten des Individuums noch nicht möglich sei, vielmehr daneben stets noch andere Merkmale, im besonderen die Beschaffenheit des *endokrinen Systems* einer Beurteilung der Konstitution

zugrunde gelegt werden müßten. In gleichem Sinne haben sich italienische Forscher neuerdings ausgesprochen (PENDE). Auf der anderen Seite halten eine Reihe namhafter Autoren, neben STILLER: I. BAUER, BRUGSCH, VOLLAND, KORANYI u. a. an der Auffassung fest, daß der *Habitus asthenicus ein für die Tuberkulose günstiges Terrain* kennzeichnet. Vielleicht führen Untersuchungen an Gesunden über den Körperbau in der Frage weiter als Beobachtungen am Kranken. Wenn ICKERT (3) in Ostpreußen unter seinen 602 erwachsenen Tuberkulösen, deren Körperbautyp er untersuchte, viermal so oft Leptosomen fand als dem Bevölkerungsanteil der Leptosomen in Ostpreußen entspricht — BRUGSCH fand bei rund $\frac{2}{3}$ seiner Tuberkulösen einen asthenischen Körperbau — so kann hier der Einwand erhoben werden, daß dieser Habitus teilweise als Folge der Tuberkulose sich herausgebildet hat. Um so auffallender ist der Befund von EICHWALD, der unter den Tuberkulösen des Krankenhauses Waldhaus Charlottenburg einen viel geringeren Anteil von Asthenikern fand, als er sonst in der Bevölkerung von Berlin vorhanden ist. Unter den Untersuchungen, die von Gesunden ausgehen, haben allerdings die an Kindern angestellten aus den schon erwähnten Gründen nur beschränkten Wert. PEISER hat 85 Kinder zwischen 6 und 14 Jahren untersucht, deren Schicksal er später verfolgen konnte. Er fand, daß Kinder von über normaler Körperlänge und Engbrüstigkeit in späteren Jahren häufiger an Lungentuberkulose erkrankten als andere Kinder des gleichen sozialen Milieus. Andere Autoren [z. B. KLEINSCHMIDT (1, 3)] sind auf Grund ihrer eigenen Erfahrungen der ganzen Frage gegenüber skeptisch.

Größere Beweiskraft in bezug auf die Bedeutung der asthenischen Körperkonstitution kommt den Erfahrungen der *Versicherungsmedizin* zu und zwar deshalb, weil sie sich auf Menschen beziehen, die zur Zeit ihrer Untersuchung bei der Aufnahme in die Versicherung völlig gesund befunden wurden.

Aus dem Material der Lebensversicherungsgesellschaft Viktoria Berlin haben GOTTSSTEIN (2), aus dem Material der Gothaer Lebensversicherungsbank FLORSCHÜTZ und HAEGLER unabhängig voneinander festgestellt, daß diejenigen Versicherten, die bei der Aufnahme noch gesund befunden wurden, die aber im Verhältnis von Körperlänge und Leibesumfang ein bestimmtes Größenmaß, nämlich Überwiegen der Länge, aufwiesen (vgl. die von BRUGSCH angegebene Formel S. 154) einer Gruppe Versicherter angehörten, die in der Massenzählung später eine größere Sterblichkeit an Tuberkulose aufwiesen, unabhängig von der Dauer der Versicherung, der Körperlänge an sich und dem Lebensalter. Nach v. SCHJERNING hat sich aus Statistiken des alten Heeres ergeben, daß von den körperlich unentwickelten schmalbrüstigen Rekruten mit kleinem schwachen Herzen und geringer Ausdehnungsfähigkeit der Lungen, die bei der ersten Musterung zurückgestellt wurden, 11mal so viel während der späteren Dienstzeit an Tuberkulose erkrankten als bei den sofort eingestellten. Erwähnt seien endlich noch Beobachtungen von RAYMOND PEARL (2). Auf Grund seiner statistischen Aufstellung über das von den Eltern von Tuberkulösen und Krebskranken erreichte Lebensalter kam er zu dem Schluß: "In so far as duration of life may be taken statistically as an indicator of soundness of biological constitution, it follows that in some degree, though not considerably, both the tuberculous and the cancerous are of weaker stock constitutionally than those not having these diseases".

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Ansichten über den sog. Habitus asthenicus und seine Bedeutung als Zeichen einer Disposition für Tuberkulose

noch weit auseinander gehen, wie ja nicht anders zu erwarten ist bei der unklaren Abgrenzung des Begriffes. Nach meiner Ansicht sprechen aber doch manche Erwägungen dafür, daß die konstitutionell herabgesetzte Resistenz gegen Tuberkulose sich bis zu einem gewissen Grade auch in dem Habitus asthenicus verrät. Allein den Habitus als Ausdruck der konstitutionellen Minderleistung gegenüber dem tuberkulösen Infekt anzusprechen, ist gewiß unzulässig, wie u. a. REDEKER (5), COERPER (1) und KLARE (1, 2) mit Recht betont haben. Ohne Zweifel können eine Reihe konstitutioneller Faktoren den Tuberkuloseablauf beeinflussen, die aus dem äußeren Habitus nicht ohne weiteres zu erkennen sind.

Man hat nun nicht bloß behauptet, daß die Tuberkulose bei Asthenikern besonders häufig sei, sondern auch gemeint, der Verlauf der Krankheit sei bei Menschen dieses Habitus ungünstiger als bei andern Körperformen [I. BAUER (2), BORCHARDT (1, 2)]. NEUER und FELDWEG fanden unter 119 Tuberkulösen mit nahezu gleichem klinischen Status auf Grund exakter anthropologischer Messungen 64 asthenische. Unter diesen starben 32 (50%) an Tuberkulose Kranke anderer Körpertypen während der gleichen Beobachtungsdauer nur zu 4%. Andere Autoren, wie HAGEN, behaupten, daß ganz im Gegenteil bei Asthenikern die Tuberkulose besonders chronisch und zum Teil relativ günstig verläuft. Nach SCHREMPF ist der Tuberkulose gegenüber beim leptosomen Körpertyp die Morbidität, aber nicht deutlich auch die Letalität erhöht. Eine befriedigende Erklärung dieser Widersprüche ist zur Zeit nicht möglich.

β) Beziehungen der Tuberkulose zu den sog. Diathesen und zum endokrinen System. Für die Beurteilung der Bedeutung von Erbfaktoren bei der Tuberkulose sind auch Untersuchungen über die Beziehungen der Tuberkulose zu gewissen Abweichungen vom normalen Reaktionstypus, die wir gewohnt sind, als *Diathesen*¹ zu bezeichnen, von Wert, da auch für diese Diathesen offenbar eine erbliche Reaktionsbasis eine wichtige Rolle spielt.

Zunächst ist man mehrfach auf gewisse Beziehungen der Tuberkulose zu der *Symptomengruppe des sog. Lymphatismus* aufmerksam geworden. Bei dieser Diathese handelt es sich im wesentlichen um eine erhöhte Bereitschaft zu systemisierten Lymphgewebsschwellungen und zu exsudativen Prozessen an Haut- und Schleimhäuten. Mit Rücksicht auf die vielfache Konfusion der Begriffe Skrofulose und Lymphatismus war es ein Fortschritt, als 1905 CZERNY den neuen Begriff der exsudativen Diathese aufstellte und damit auf Erscheinungen in einem Lebensalter zurückgriff, bei dem die tuberkulöse Infektion noch gar nicht oder doch nicht in irreführender Weise mitspielt.

Mit dem Begriff der exsudativen Diathese deckt sich der einige Jahre früher von COMBY aufgestellte Begriff des *Arthritismus* nicht vollständig. Auch der *Status thymico-lymphaticus* von PALTAUF weist zwar viele Beziehungen zur exsudativen Diathese auf, darf aber nicht damit identifiziert werden (vgl. PFAUNDLER). Dem Lymphatismus wird oft die asthenische oder hypoplastische Konstitution gegenübergestellt.

Wenn die Fülle der einzelnen Manifestationen dieser Diathesengruppe gesichtet wird, so ordnen sich nach PFAUNDLER die scheinbar so heterogenen Elemente ungezwungen zu natürlichen Reihen. PFAUNDLER unterscheidet verschiedene Symptomenkreise, den lymphatischen, den exsudativen, den

¹ Begriffsbestimmung siehe W. HIS.

vagotonisch-vasomotorischen, den primär-neuropathischen, den dystrophischen Symptomenkreis. In der Praxis kommen alle nur möglichen Kombinationen dieser Kreise vor. Von PFAUNDLER, LENZ (1), HAECKER u. a. wird darauf hingewiesen, daß die familiäre Verbreitung dieser Krankheitsbereitschaften manche Züge echter Vererbung darbietet.

Es ist schon a priori unwahrscheinlich, daß die Tuberkulose in ihrem Verlauf bei den genannten Gruppen der erwähnten Diathesen das gleiche Bild aufweist.

Im allgemeinen darf wohl gesagt werden, daß Menschen mit einer lymphatischen Diathese nach der tuberkulösen Infektion häufiger als andere Menschen an *Tuberkulose ungewöhnlicher Lokalisation* erkranken [PFAUNDLER, J. BAUER (2, 3) BORCHARDT (1)]. Wenn sich eine Lungentuberkulose entwickelt, so soll diese durch eine Neigung zu Bindegewebshyperplasie auf der einen Seite (SORGO, F. v. MÜLLER, BORCHARDT), zu exsudativen Reaktionen auf der anderen Seite [ROMBERG, SCHLACK, LYDTIN (1), KLARE] gekennzeichnet sein. Der Verlauf einer chronischen Lungentuberkulose ist beim Vorliegen einer lymphatischen Konstitution oft günstig [I. BARTEL, NEISSER und BRAEUNING, FR. KRAUS (1), I. BAUER (2, 3), MUNK]. Auch die bei lymphatischen Kindern unter gewissen Bedingungen nach der Tuberkuloseinfektion entstehende sog. *Skrofulose* gilt ja allgemein als gutartige Form der tuberkulösen Erkrankung. Immerhin wird von einigen Klinikern eine gewisse Neigung zu akuten Blutaussaatungen (Meningitis) bei Kindern mit exsudativer Diathese hervorgehoben (vgl. SATKE).

Jede Konstitutionsforschung ist unvollständig, die nicht die Körperverfassung des Menschen auch unter dem Gesichtspunkt der Leistungen der *endokrinen Drüsen* und des *vegetativen Nervensystems* betrachtet. Auch zur Tuberkulose haben sich gewisse Beziehungen solcher Leistungen und ihrer Störung ergeben. Indessen sind die bis heute vorliegenden Erfahrungen noch bei weitem nicht vollständig genug, um ein abschließendes Urteil zu ermöglichen. Da auch die erbliche Grundlage von Störungen der endokrinen Drüsen und des vegetativen Nervensystems noch wenig erforscht ist, möchte ich im Rahmen meiner Ausführungen darauf nicht näher eingehen und verweise auf die Mitteilungen von v. BERGMANN, KALLÓS, EPSTEIN, SIMON und REDEKER, DIEHL (3), I. BAUER (1).

γ) Konstitution und Organ disposition zur Tuberkulose. MARTIUS (1—3) hat darauf hingewiesen, daß die Gesamtkonstitution sich aus Teilkonstitutionen aufbaut. Dabei handelt es sich aber nicht etwa um eine einfache Summierung, vielmehr um eine komplizierte Wechselwirkung von Funktionen unter der einheitlichen Leitung bestimmter innerer Regulationseinrichtungen. Im Sinne von MARTIUS sind wir berechtigt, auch von einer *Konstitution der einzelnen Organe des Körpers* zu sprechen und der Gesamt widerstandsfähigkeit des Körpers die Resistenz seiner Organe an die Seite zu stellen.

Daß die inneren Organe der Menschen und Tiere gegenüber dem Tuberkelbacillus eine sehr verschiedene angeborene Widerstandsfähigkeit besitzen, ist immer wieder hervorgehoben worden. Gegenüber Versuchen, die besondere Lokalisierung der Tuberkulose in den Lungen ursächlich mit der erworbenen Immunität in Verbindung zu bringen, wie sie auch in neuester Zeit im Schrifttum wieder zum Ausdruck kommen, kann nicht eindringlich genug betont werden, daß die erwähnten Verschiedenheiten der Organresistenz ganz sinnföällig *bereits der Erstinjektion gegenüber* hervortreten wie im besonderen die künst-

liche intravenöse Verimpfung von Tuberkelbacillen bei verschiedenen Tierarten gezeigt hat [B. LANGE (3)].

Die häufige Beteiligung der menschlichen Lungen am tuberkulösen Krankheitsprozeß, die relative Seltenheit einer tuberkulösen Erkrankung der Leber, der Haut trotz ausgebreiteter Tuberkulose des übrigen Körpers, die auffallende Resistenz der Muskulatur sind Tatsachen, die jedem von uns bekannt sind. Daß hierbei erblich fixierte Resistenzunterschiede der einzelnen Organe eine wichtige Rolle spielen, dürfen wir schon nach zahlreichen Erfahrungen tierexperimenteller Art annehmen. Jede Tierspezies bietet ein ganz charakteristisches Bild hinsichtlich der Resistenz ihrer Organe und hierdurch bedingte besondere Formen des Tuberkuloseablaufs. Die vergleichend-pathologischen Studien an Tieren lassen dies sehr klar erkennen, wie im besonderen NIEBERLE in letzter Zeit mehrfach ausgeführt hat.

Solche Tuberkuloseverlaufsarten haben bei den für Tuberkulose empfänglichen Tierspezies gewisse gemeinsame Züge. So sind bei allen Tieren, wie auch beim Menschen in der Regel die *Lungen* als *das für die Tuberkulose empfänglichste Organ* zu bezeichnen. Während aber beispielsweise die Nieren beim Kaninchen fast die gleiche Krankheitsbereitschaft aufweisen wie die Lungen, sind sie beim Meerschweinchen sehr widerstandsfähig. Bei der Maus sind nach künstlicher intravenöser oder intraperitonealer Infektion nicht selten die Lungen allein von Tuberkulose befallen. Schwere Phthise der langen Röhrenknochen und Gelenke ist bei der chronischen Tuberkulose der Kaninchen ziemlich häufig, bei Meerschweinchen extrem selten.

Daß die Verschiedenheiten dieser Organresistenz nicht etwa durch eine verschieden starke Verteilung von Tuberkelbacillen in den Organen vorgetäuscht wird, habe ich an anderer Stelle ausführlich begründet. Auch wenn in die Blutbahn eindringende Tuberkelbacillen, wie dies meist der Fall sein wird, zuerst die Lungen passieren, werden sie nur zu einem kleinen Teil in diesem Organ zurückgehalten, das Gros wird erst in der Milz und Leber abfiltriert. Bestände ausschließlich eine Abhängigkeit der Krankheitsbereitschaft von der aufgenommenen Menge der Tuberkelbacillen, so müßte bei allen Tierarten und dem Menschen Milz und Leber in der Regel weit stärker von Tuberkulose befallen sein als die Lungen. Das Umgekehrte ist tatsächlich der Fall [B. LANGE (3)].

Seit langem hat man der Frage größere Aufmerksamkeit geschenkt, auf welchen *inneren Ursachen* diese *Disposition der Lungen* und im besonderen die Disposition der *oberen Lungenabschnitte* zur Tuberkulose begründet ist. Auch bei der Miliartuberkulose sind ja die größeren Herde bemerkenswerterweise so gut wie immer in den apikalen Lungenabschnitten anzutreffen, und diese Abschnitte sind es auch, in denen die Rückbildung der Tuberkel nach hämatogenen Streuungen verzögert ist, bzw. ganz ausbleibt. Neben der generellen Disposition der Lungen gibt es augenscheinlich noch eine, die von der individuellen Beschaffenheit des Organs abhängig ist.

Aus Tierversuchen hat man früher über die individuelle Variation der Organresistenz kaum irgendwelche Schlüsse ziehen können, bis zu einem gewissen Grade verwertbar waren lediglich Erfahrungen über die künstliche und natürliche Tuberkulose bei großen Tieren beispielsweise bei Rindern. Derartige Erfahrungen sind meines Wissens unter dem uns hier interessierenden Gesichtspunkt der individuell variierenden Organresistenz statistisch nicht ausgewertet worden. Die Beurteilung der erwähnten Tierexperimente wurde durch die meist dabei verwandten gewaltigen Infektionsdosen und den akuten Verlauf der Tuberkulose stark beeinträchtigt.

In den letzten Jahren haben wir im Institut Robert Koch versucht, die bestehende Lücke auszufüllen und bei Tieren eine Tuberkulose zu erzeugen, die sich der menschlichen

Tuberkulose mehr annähert, als dies in den älteren Tierexperimenten der Fall ist. Wir haben Kaninchen mit kleinsten Bacillenmengen einer bovinen Kultur mäßig abgeschwächter Virulenz subcutan infiziert und so bei ihnen alle Übergänge von akuten Tuberkulosen zu chronischen, zwei bis drei Jahre dauernden Krankheitsformen erzeugt. Von der erheblichen Verschiedenheit im Gesamtverhalten der einzelnen Tiere der Tuberkulose gegenüber ist schon die Rede gewesen. Hier sei noch eine Tatsache hervorgehoben: Bei den einzelnen Individuen werden trotz der gleichen Infektion und trotzdem die Tiere auch weiterhin unter den gleichen äußeren Bedingungen gehalten werden, die inneren Organe infolge der erwähnten Infektion in ganz verschiedener Weise von der Tuberkulose ergriffen.

Wenn auch bei den meisten Tieren, bei denen die Krankheit zum Fortschreiten kam, eine schwere Lungentuberkulose im Vordergrund des Krankheitsbildes stand, so gab es doch wieder andere Tiere, die an einer schweren verkäsenden Tuberkulose der Pleura zugrunde gingen und bei der Sektion nur einen ganz geringfügigen Lungenbefund aufwiesen. Bei noch anderen Tieren war eine verhältnismäßig geringfügige Tuberkulose der Lungen und der Nieren mit schwerster Tuberkulose des sog. Sacculus rotundus des Dickdarms und des Appendix vergesellschaftet, bei wieder anderen beherrschte eine schwere ulceröse Phthise beider Nieren das Krankheitsbild. Die völlige Unabhängigkeit des Krankheitsablaufs von Umwelteinflüssen spezifischer und unspezifischer Art und auch von der Allergie — die Tiere waren sämtlich erstinfiziert und späteren Superinfektionen entzogen — macht die Annahme wahrscheinlich, daß die Unterschiede im wesentlichen durch eine individuell variierende ererbte Organdisposition bedingt sind.

Auch aus klinischen und pathologischen-anatomischen Beobachtungen bei Menschen gewinnt man den Eindruck, daß ganz analog zu den besprochenen Tierversuchen die *besondere Organlokalisation der Tuberkulose aufs engste mit einer Disposition bestimmter Organe und Organabschnitte zur Erkrankung verknüpft* und daß diese Disposition zu einem guten Teil im *Genotypus* des Individuums liegt. Warum erkrankt nach der Infektion der eine Mensch an einer Lungentuberkulose, ein anderer an Tuberkulose der Haut oder der Knochen und Gelenke? Äußere Schädigungen können dafür doch nur in beschränktem Maße verantwortlich gemacht werden. Beobachtungen vollends wie die über Entstehung von Augentuberkulose, Nierentuberkulose, der ADDISONschen Krankheit bei fehlender oder geringfügiger Erkrankung anderer Organe können wohl *nur durch die Annahme einer erblich bedingten Krankheitsbereitschaft* der Augen, der Nieren, der Nebennieren erklärt werden.

Mißgebildete und in der Entwicklung zurückgebliebene Organe scheinen häufiger an Tuberkulose zu erkranken. KORANY hat solche Beobachtungen hinsichtlich der Nieren, JASCHKE und A. MAYER hinsichtlich der weiblichen Genitalien, WIESE die Wirbelsäule bei Kindern betreffend mitgeteilt.

Auf die *Vererbung eines Locus minoris resistentiae* innerhalb von Familien mit Tuberkulösen werden wir später noch einzugehen haben.

Zur *Erklärung* der Disposition der Lungen und im besonderen ihrer oberen Abschnitte beim Menschen sind eine Reihe von Hypothesen aufgestellt worden. Es liegt die Annahme nahe, daß in der Variation gewisser morphologischer und physiologischer Eigenschaften der Lungen wichtige Voraussetzungen für die *individuellen* Unterschiede im Verhalten der Lungen gegenüber der Tuberkulose liegen. Es könnte eine von vornherein zu groß angelegte Lunge, eine angeborene verminderte Widerstandsfähigkeit ihres elastischen Fasernetzes oder auch ein gewisser Mangel an lymphatischem Gewebe die Disposition zur Erkrankung der Lungen erhöhen. Da indessen die ganze Frage noch sehr umstritten ist, und bisher noch wenig Tatsachenmaterial vorliegt, das im Sinne einer individuellen Disposition der Lungen des Menschen für Tuberkulose zu verwerten ist, kann ich es mir versagen, darauf näher einzugehen und verweise auf die Darstellungen von SCHLÜTER, HART (1, 2), BEITZKE (2) und LÖSCHCKE.

4. Über Erfahrungen, die als direkter Beweis für eine sehr maßgebliche, wenn nicht gar entscheidende Bedeutung erblicher Anlagen bei der Tuberkulose bewertet worden sind.

Wir haben im ersten Abschnitt unserer Untersuchungen eine Einschätzung der *Infektionsbedingungen* und der mit der Infektion erworbenen *Allergie und Immunität* als Gestaltungsfaktoren des tuberkulösen Krankheitsgeschehens vorgenommen. Wir kamen zu dem Urteil, daß die auffallenden Verschiedenheiten im Verlauf der Tuberkulose des Menschen weder durch Verschiedenheiten der Infektionsbedingungen noch auch aus einer erworbenen oder fehlenden spezifischen Immunität heraus befriedigend erklärt werden können, daß vielmehr neben der Infektion, die als obligate Bedingung der Tuberkuloseentstehung angesehen werden muß, die *natürliche individuelle Resistenz des Menschen* für den Verlauf seiner Tuberkulose von ausschlaggebender Bedeutung ist. Wir sind weiter *auf indirektem Wege* zur Einschätzung von Erbfaktoren gelangt, indem wir die Frage geprüft haben, in welchem Umfange diese natürliche individuelle Widerstandsfähigkeit durch *Milieueinflüsse* modifiziert wird. Dabei ergab sich, daß äußere Einflüsse in hohem Ausmaße die Resistenz der Individuen gegen Tuberkulose herabsetzen und auch steigern und damit den epidemiologischen Ablauf der Tuberkulose beeinflussen können. Schon aus diesen Ergebnissen darf ein wichtiger Schluß gezogen werden. Mag in manchen *Einzelfällen* die Tuberkulose unabhängig von Milieueinflüssen zwangsläufig unter der Steuerung erblicher Anlagen verlaufen, *an der Gestaltung der Tuberkulose als Massen-erkrankung kann Erbfaktoren wohl kaum eine entscheidende Bedeutung zukommen.*

a) Tierversuche. Über die Vererbbarkeit der Anlage zur Tuberkulose existieren bis heute nur wenig experimentelle Untersuchungen. Von diesen verdienen eigentlich nur die Experimente von WRIGHT und LEWIS an Meerschweinchen ernste Beachtung, weil sie an einem größeren Tiermaterial nach einwandfrei statistischen Methoden gewonnen sind. Wenn ich hier auf andere Beobachtungen nicht eingehe, auf die diese Voraussetzungen nicht zutreffen, so soll damit nicht gesagt sein, daß solche Wahrnehmungen wie beispielsweise die von GUÉRIN über die größere Tuberkuloseanfälligkeit bestimmter Rinderrassen für die Frage ganz wertlos sind.

WRIGHT und LEWIS infizierten Gruppen von Meerschweinchen, die sich aus verschiedenen Inzuchtfamilien und Kreuzungen solcher Familien zusammensetzten, mit $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{5}$ mg Tuberkelbacillen intraperitoneal bzw. subcutan und beobachteten ausschließlich die Lebensdauer der Tiere von der Infektion bis zu ihrem Tode. Eine sorgfältige Kontrolle der überhaupt für diese Lebensdauer in Betracht kommenden Faktoren ergab weder deutliche Beziehungen zu dem Alter, dem Geschlecht, dem Gewicht bei der Geburt, der Gewichtszunahme bis zur Entwöhnung der Tiere und der Größe der einzelnen Würfe. Hieraus haben die Autoren geschlossen, daß die Lebensdauer nach der Infektion in der Hauptsache von der angeborenen Resistenz der einzelnen Tiere gegen Tuberkulose abhängt. Da bestimmte Familien in den verschiedenen Versuchen ziemlich konstant eine längere durchschnittliche Lebensdauer aufwiesen und auch in Kreuzungsversuchen die höhere Widerstandsfähigkeit derselben Familien in Erscheinung trat, glauben die Autoren den Beweis für das Bestehen einer erblichen Anlage zur Tuberkulose durch das Tierexperiment erbracht zu haben.

Gegen die Schlußfolgerungen, die die amerikanischen Autoren aus ihren Versuchen gezogen haben, läßt sich der Einwand erheben, daß es nicht zulässig ist, die Lebensdauer der Meerschweinchen nach der Infektion ohne weiteres als einen zuverlässigen Maßstab der *Tuberkulose-resistenz* anzusehen. Es hätte der Nachweis erbracht werden müssen, daß der Tod der Tiere infolge ihrer

Tuberkulose eingetreten ist. Dieser Nachweis fehlt. Da die meisten Tiere wenige Wochen nach der Infektion gestorben sind, ist sogar die Annahme berechtigt, daß ein großer Teil von ihnen überhaupt nicht an der Tuberkulose, sondern an anderen Krankheiten zugrunde gegangen ist. Leider fehlen auch ausreichende Angaben über derartige interkurrente Erkrankungen im besonderen an Seuchen, mit denen man bei Meerschweinchenversuchen ja immer zu rechnen hat. Mir persönlich ist nach meinen Erfahrungen über die Meerschweinchentuberkulose höchst unwahrscheinlich, daß überhaupt beim Meerschweinchen sich unter Anwendung so enormer Infektionsdosen Unterschiede der individuellen Tuberkulose-resistenz nachweisen lassen. Was die Autoren festgestellt haben, betrifft ganz augenscheinlich lediglich die *allgemeine Widerstandsfähigkeit* der Tiere gegen bestimmte äußere Schädigungen und ihre Folgen. Eine solche Allgemein-resistenz scheint nach den Versuchen der Autoren in der Tat an Erbfaktoren wesentlich gebunden zu sein. Dagegen dürfen nach dem Gesagten die Untersuchungen für die Frage der Erblichkeit einer *Anlage zur Tuberkulose* nicht herangezogen werden.

β) Die Nachkommen der Tuberkulösen. Die *erhöhte Tuberkulosesterblichkeit von Nachkommen aus Familien mit Tuberkulösen* ist eine Erscheinung, die schon auf die alten Ärzte tiefen Eindruck gemacht hat. Doch hat man auch schon lange erkannt, daß es sich um ein Gesetz mit vielen Ausnahmen handelt. So sagt LAENNEC: «Une expérience trop habituelle prouve à tous les praticiens que les enfants des phthisiques sont plus fréquemment attaqués de cette maladie que les autres sujets. Cependant il y a heureusement à cet égard de nombreuses exceptions; on voit assez souvent des familles dans lesquelles un ou deux enfants seulement deviennent phthisiques à chaque génération. D'un autre côté on voit quelquefois détruite par la phthisie pulmonaire des familles nombreuses dont les parents n'ont jamais été atteints de cette maladie.» Leider hat man in der Folgezeit oft zu einseitig sich mit der Geschichte der Tuberkulösen *mit familiärer „Belastung“* beschäftigt, um die Erblichkeit der Anlage zu demonstrieren, und nicht genügend die Tuberkulösen mit gesunder Aszendenz und auch zu wenig die Familien herangezogen, in denen nach einer Häufung von Tuberkulosefällen viele Generationen hindurch die Tuberkulose in der Deszendenz ganz erlischt.

Lange Zeit glaubte man die *erhöhte Kindersterblichkeit* tuberkulöser Eltern auf eine *mangelhafte vererbte Konstitution* solcher Kinder zurückführen zu müssen. So hat bekanntlich LANDOUZY angenommen, daß die relativ häufig beobachteten Frühgeburten tuberkulöser Mütter, die relativ hohe Sterblichkeit ihrer Kinder in den ersten Lebensstagen, die oft schlechte Körpervfassung solcher Kinder auf eine angeborene Körperschwäche, *hérédité dystrophiante* (*hérédité de terrain*) zurückzuführen sei, wobei er sich meist eines Urteils darüber enthält, inwieweit die Prädisposition als eine spezifische oder eine generelle zu denken ist. In der Folgezeit wird in Frankreich der Ausdruck *hérédodystrophie* vielfach für die unspezifische, generelle, der Ausdruck *hérédité de terrain* für die spezifische Disposition gebraucht. Als Ursache dieser angeborenen Disposition wird von LANDOUZY eine *Schädigung der Keimzelle oder des Fetus durch Toxine der mütterlichen Tuberkelbacillen* angesehen. Auch SERGENT und seine Schule legt auf die *hérédité de terrain* großes Gewicht. Ihm haben sich eine Reihe anderer Ärzte und Forscher angeschlossen.

Die Erklärung, die LANDOUZY für die mangelhafte körperliche Beschaffenheit der Kinder Tuberkulöser gegeben hat, dürfte heute kaum noch aufrecht zu erhalten sein. Eine Reihe von Autoren, wie LÉON BERNARD, DEBRÉ und LELONG, DEBRÉ und LAPLANE, PELLER und BETTELHEIM haben gezeigt, daß die Kinder Tuberkulöser, *wenn sie nur gleich nach der Geburt aus der Familie und den oft desolaten häuslichen Verhältnissen herausgenommen werden und in guter Pflege aufwachsen*, sich nicht anders verhalten als die Kinder gesunder Eltern.

Während die Statistik von DEBRÉ und LAPLANE sich auf die Kinder Tuberkulöser des Hospital Laennec und des Oeuvre du placement familial des Tout-Petits stützt und auf eine Beobachtungszeit bis zu zwei Jahren, sind PELLER und BETTELHEIM zu ihren Schlußfolgerungen gelangt auf Grund von Beobachtungen an 2600 Jugendlichen in Waisenhäusern, die zur Hälfte aus gesunden Familien, zur Hälfte von tuberkulösen Eltern stammten und die nach ihrer Vorgeschichte, ihrem Körperstatus und ihren geistigen Leistungen genau untersucht wurden.

Nach diesen Erfahrungen beruht die so oft festgestellte erhöhte Kindersterblichkeit bei Tuberkulösen offenbar *auf andere Faktoren* als auf einer vererbten Disposition, nämlich erstens auf der *erhöhten Infektionsgelegenheit im tuberkulösen Milieu*, und zweitens auf der *mangelhaften Pflege der Kinder* und den *ungünstigen*, zum Teil durch die Erkrankung des Vaters oder Mutter bedingten *wirtschaftlichen Verhältnissen*. Diesen Faktoren trägt auch WEINBERG (4) Rechnung, der über 5000 Familien Tuberkulöser mit mehr als 1800 Kindern untersuchte und deren Schicksal bis zu ihrem 20. Lebensjahr verfolgte. Die Allgemeinsterblichkeit dieser Kinder betrug bis zum 20. Lebensjahr 47% gegen 40% bei Kindern Nichttuberkulöser. Der Sterblichkeitsüberschuß der ersteren war bis zu 75% durch Tuberkulose Todesfälle bedingt. Die Sterblichkeit der Kinder Tuberkulöser war um so größer, je näher ihre Geburtszeit dem Tode der Eltern lag. Von den im letzten Lebensjahr der tuberkulösen Mutter geborenen Kindern starben $\frac{3}{4}$, von den in ihrem letzten Lebensmonat geborenen etwa 90% vor Erreichung des 20. Lebensjahres; eine Tatsache, die eindringlich auf die Bedeutung des Infektionsmomentes hinweist. Die Abhängigkeit der Sterblichkeit von der sozialen Lage der Eltern war ganz augenscheinlich. WEINBERG hält es für möglich, daß neben der erhöhten Infektionsgelegenheit und den erwähnten sozialen Einflüssen auch ungünstige *Erbanlagen* an der Übersterblichkeit der Kinder Tuberkulöser die Schuld tragen.

REICHE (1) fand bei den seitens ihrer Eltern belasteten Tuberkulösen eine etwas geringere Kindersterblichkeit (Sterblichkeit innerhalb der ersten 10 Lebensjahre) als bei den nichtbelasteten Tuberkulösen. Wenn er hieraus den Schluß zieht, daß die familiäre Belastung auf die Vitalität der Kinder von Tuberkulösen keinen Einfluß habe, so wendet WEINBERG (3) dagegen ein, daß das Material von REICHE zur Entscheidung der Frage nicht ausreicht, da es sich lediglich auf Erfahrungen bei den Geschwistern *Erwachsener* stützt. „Bei solcher Abgrenzung sind diejenigen Familien ausgeschlossen, in welchen keines der Kinder über das Alter der Pubertät hinaus am Leben blieb und es muß als möglich hingestellt werden, daß deren Zahl unter den Familien Tuberkulöser häufiger ist als unter denen Nichttuberkulöser.“

Mit der Kindersterblichkeit in tuberkulösen Familien haben wir einen Sonderfall herausgegriffen und wir wenden uns nun der weiter gefaßten Frage zu, *was denn überhaupt eine „Belastung“ durch Tuberkulose in der Ascendenz für das Schicksal der Nachkommen hinsichtlich ihres Verhaltens zur Tuberkulose bedeutet.*

Der Einfluß der Belastung kann von verschiedenen Gesichtspunkten aus betrachtet werden. Erstens könnten die Nachkommen von Sippen mit Tuberkulösen eine bestimmte, vielleicht im Habitus kenntliche *Konstitution* mitbekommen, an die eine besondere Anfälligkeit der Tuberkulose gegenüber geknüpft ist. Nach dem was ich oben über die Beziehungen zwischen Konstitution und Tuberkulose und Habitus asthenicus gesagt habe, brauche ich auf diesen Punkt wohl nicht noch einmal einzugehen. Zweitens würde der Einfluß einer Belastung bei den Nachkommen als *erhöhte Morbidität an Tuberkulose* und drittens als *besonders ungünstiger Verlauf der Krankheit* (hohe Letalität) in Erscheinung treten können. Es muß jedoch bei einer Prüfung der Frage auch die Möglichkeit ins Auge gefaßt werden, *daß die Nachkommen Tuberkulöser eine erhöhte Resistenz gegen Tuberkulose aufweisen*. Diese höchst bedeutsamen Fragen können nur durch *statistisch-genealogische Untersuchungen an Familien und Sippen bzw. an ganzen Völkern* geklärt werden.

Die Angaben, in welchem Umfange familiär „Belastete“ durch diese Belastung gefährdet sind, gehen weit auseinander. Die Häufigkeit der Belastung bei Tuberkulösen schwankt nach CORNET zwischen 10 und 85%. Man hat diese Belastung teilweise zu ermitteln versucht indem man von der Nachkommenchaft Tuberkulöser, teils indem man von ihren Vorfahren ausging.

REICHE (2) fand unter einigen tausend Tuberkulösen 28,6—29,7% der männlichen, 44,4% der weiblichen Phthisiker, durchschnittlich 34,3%, von phthisischen Eltern abstammend, unbelastet 65,7%, während er unter mehreren tausend nicht an Tuberkulose leidenden 15% belastete, 85% unbelastete ermittelte. Zu fast den gleichen Zahlen kommt eine Statistik über die Lungentuberkulose in der Armee (v. SCHJERNING), die allerdings unter etwas anderen Gesichtspunkten aufgestellt ist: Von 6924 Fällen von Lungentuberkulose, die während der Jahre 1890/91—1897/98 beobachtet waren, konnte durch Zählkarten 2044mal, also in 29,5%, Tuberkulose der Angehörigen festgestellt werden. Nach SQUIRE wurden von den Nachkommen gesunder Eltern später 24,87% tuberkulös, bei tuberkulösem Vater 31,8%, bei tuberkulöser Mutter 34,4%, bei beiderseitiger Belastung 39,45%. Auch PEARL (1) und ferner PEARSON stellten eine deutliche positive Korrelation zwischen Tuberkulose der Eltern und ihrer Nachkommen fest. An den von beiden Autoren für die Erblichkeit der Tuberkuloseanlage vorgebrachten Argumenten, auf die sich auch GOVAERTS beruft, hat LÉON BERNARD berechnete Kritik geübt. Im Gegensatz zu den Beobachtungen anderer Autoren fand DROLET in New York unter 2509 nichttuberkulösen Kranken des Bellevue-Hospitals in 30% Tuberkulose der Eltern, von 2785 tuberkulösen Patienten dagegen nur in 14%. Auf exakter statistischer Grundlage sind die Untersuchungen von WEINBERG (3) aufgebaut. WEINBERG suchte nach Möglichkeit die Fehlerquelle zu vermeiden, die in den ungleichen äußeren Lebensbedingungen der miteinander verglichenen Gruppen von Familien liegt, indem er bei seinen Untersuchungen die verheirateten Tuberkulösen als eine besondere Gruppe herausnahm und die Familien dieser mit der ihrer gesunden Ehegatten verglich. Seine Untersuchungen bieten daher eine gewisse Gewähr dafür, daß die miteinander verglichenen Gruppen von Familien mit Tuberkulösen und anderen Familien den gleichen sozialen Schichten angehören. Er fand nun bei den Eltern erwachsener und verheirateter Tuberkulöser häufiger Todesfälle an Tuberkulose als bei den Schwiegereltern. Sehr bemerkenswerter-

weise traten die Unterschiede *bei einem Vergleich sozial besser gestellter Eltern und Schwiegereltern* besonders deutlich hervor. Es ergab sich ein Verhältnis 204 : 100. Endlich fand WEINBERG eine erhöhte Tuberkulosesterblichkeit der Geschwister Tuberkulöser im Vergleich zu den Geschwistern ihrer Schwäger und Schwägerinnen.

Von besonderem Interesse sind für die vorliegende Frage *Statistiken aus dem Gebiet der Versicherungsmedizin*, weil sie nicht von Kranken ausgehen, sondern von Gesunden, deren Schicksal nun weiter verfolgt wird. HAEGLER fand von 22 017 Versicherten der Gothaer Lebensversicherungsbank, die in dem Zeitraum von 1829—1879 eine Versicherung eingegangen waren, eine Sterblichkeit an Lungentuberkulose von 11,63%. Nahm er aus der Totalzahl der Versicherten diejenigen heraus und vereinigte sie zu einer Gruppe, die Vater, Mutter oder mindestens 2 Brüder oder Schwestern an Tuberkulose verloren hatten, so fand er bei diesen Gruppen eine entsprechende Sterblichkeit von 23,7%. Zu ganz ähnlichen Zahlen ist WESTERGAARD gekommen. Nach GOTSTEIN (2) ergab auch die Statistik der Washington Life Insurance Company fast die doppelt so hohe Prozentzahl von Tuberkulosefällen bei „Belasteten“ verglichen mit den „Nichtbelasteten“ (28 : 15).

Wenn schon die erwähnten Statistiken vom erbbiologischen Gesichtspunkt aus keineswegs eindeutig sind, so gilt das erst recht von den *Stammbaumuntersuchungen und Sippenforschungen* von RIFFEL (1—3), DOYER, ALONS, RITTER, MÜNTER, ICKERT und BENZE. Ältere Statistiken über die Familientuberkulose sind von WEINBERG (3), die Arbeit von RIFFEL von CORNET, die übrigen genealogischen Untersuchungen von DIEHL einer Kritik unterzogen worden. Da die genealogischen Untersuchungen erst vor kurzem von DIEHL (2) eingehend besprochen worden sind, möchte ich mich auf die Erörterung einiger besonders wichtiger Punkte beschränken.

Wie in den erwähnten Statistiken wird in den großen genealogischen Arbeiten von RIFFEL, DOYER usw. der Versuch gemacht, aus der Häufung von Tuberkulosefällen in bestimmten Familien und Sippen die geringe Bedeutung des Infektionsmomentes und die *ausschlaggebende Bedeutung von Erbfaktoren für die Krankheitsentstehung* zu beweisen. Von einigen Autoren, in erster Linie von MÜNTER, wird außerdem hinsichtlich der Bedeutung einer erblichen Anlage bei der Tuberkulose noch der Tatsache besondere Beweiskraft beigemessen, *daß trotz anscheinend gleicher familiärer Exposition oft nur ein Teil der exponierten Kinder an Tuberkulose erkrankt, während der andere gesund bleibt*. Endlich wird, im besonderen von ICKERT und BENZE, auf das eigentümlich Sprunghafte im Auftreten der Tuberkulose innerhalb bestimmter Sippen hingewiesen, und diese Erscheinung mit einer *recessiven Vererbung* in Verbindung gebracht.

Der Wert der erwähnten statistisch-genealogischen Untersuchungen liegt vor allem in der Sammlung wichtigen Tatsachenmaterials und der Anregung zu weiteren Forschungen, der Zweck der Untersuchungen ist aber nicht erreicht worden, denn haben sie die *Vererbung einer Tuberkulosehinfälligkeit in bestimmten Familien und Sippen* wirklich bewiesen oder auch nur wahrscheinlich gemacht? Diese Frage muß verneint werden, und zwar aus folgenden Gründen.

In den Statistiken wie in den Familienuntersuchungen besteht Unklarheit über die *Infektionsbedingungen* innerhalb der belasteten Familien. Nur DOYER und auch ICKERT und BENZE haben dem Moment volle Beachtung geschenkt;

es ist ihnen aber auch nicht möglich gewesen, den Infektionsfaktor von den anderen in Betracht kommenden Faktoren abzugrenzen. Es wäre sehr wohl denkbar, daß die erhöhte Exposition der Nachkommen von Familien mit Tuberkulösen als Ursache der erhöhten Tuberkulosesterblichkeit solcher Familien wesentlich mitbeteiligt ist. Auch wenn man der Superinfektion für die Krankheitsentstehung keine große Bedeutung beimißt, wird man die Möglichkeit zugeben müssen, daß die erhöhte Infektionsgelegenheit im Kindesalter und Pubertätsalter in Familien mit Tuberkulösen nicht nur die Sterblichkeit der Kinder und Jugendlichen an Tuberkulose erhöht im Vergleich zu der Sterblichkeit in gesunden Familien, sondern daß sie auch noch eine erhöhte Tuberkulosemortalität in späteren Lebensjahren mit sich bringt. Hierdurch wird ein Argument abgeschwächt, das von GOTSTEIN (2) für die Beweiskraft der Statistiken der Versicherungsmedizin angeführt worden ist, nämlich der Hinweis darauf, daß es sich bei den Versicherten um Erwachsene und ausschließlich um solche Personen handelt, die bei der Aufnahme in die Versicherung frei von tuberkulösen Krankheitserscheinungen befunden wurden. Gewiß ist es in der Praxis schwer, ja oft unmöglich, das Moment der erhöhten Exposition in „belasteten“ Familien auszuschalten. Um dies zu erreichen, müßte man, wie dies schon WEINBERG gefordert hat, sich darauf beschränken, solche belasteten Familien als besondere Gruppe zu untersuchen, *in denen eine Häufung von Tuberkulose bei den Nachkommen mit einer erhöhten intrafamiliären Ansteckung nicht in Verbindung gebracht werden kann*, weil die von Tuberkulose befallenen Deszendenten nachweislich gesunde Eltern gehabt haben bzw. mit ihren tuberkulösen Verwandten nicht in Berührung gekommen sind (z. B. Tod des tuberkulösen Vaters vor der Geburt des Kindes!). Solche Fälle familiärer Erkrankungen glaubte schon RIFFEL in seinen Stammbaumuntersuchungen vor sich zu haben. BREHMER, NÄGELI (2), SCHUBERTH u. a. teilen bemerkenswerte Einzelbeobachtungen mit, für die die erwähnten Voraussetzungen gleichfalls zuzutreffen scheinen; ganz sicher ist dies aber wohl nicht. Der Hinweis darauf, daß die Deszendenten von Tuberkulösen oft erst *viele Jahre nach dem Erlöschen der Exposition* erkrankten, ist mit Rücksicht auf die bekannte lange klinische Latenz der Tuberkulose so gut wie bedeutungslos.

Ein weiterer Einwand läßt sich gegen alle Untersuchungen erheben, die sich ganz oder vorzugsweise auf *Anamnesen* stützen, dies gilt im besonderen für die Statistiken der Versicherungsmedizin. Anamnesen sind immer ungenau und je nach dem Lebensalter und dem Bildungsgrad der Befragten in sehr verschiedenem Grade vollständig.

Weiter ist die Art der *Belastung* meist nicht näher bestimmt worden, d. h. nicht ermittelt, ob eine Häufung von Tuberkulosefällen in der Aszendenz bestanden hat, oder ob nur ein einzelner oder einzelne wenige Fälle von Tuberkulose in der Familie des oder der Probanden vorgekommen sind. Bedenklich erscheint es auch, wenn ganz ohne Rücksicht auf den Verlauf der Krankheit allen Todesfällen an Tuberkulose die gleiche Valenz für die Belastung zugesprochen wird. Es ist vom erbbiologischen Standpunkt aus keineswegs gleichgültig, ob ein Mensch als jugendlicher Erwachsener unter besten äußeren Lebensbedingungen und trotz frühzeitig einsetzender und sachgemäßer Behandlung von einer bösartigen Tuberkulose dahingerafft wird, oder ob er, unter ungünstigen Bedingungen lebend, an einer chronischen und gutartigen Alterstuberkulose

nach vielen Jahren schließlich zugrunde geht. Selbstverständlich dürfen in dieser Hinsicht auch nicht Todesfälle an Tuberkulose günstigen, bald zur Heilung kommenden Erkrankungen gleichgesetzt werden.

Für einen besonders schwerwiegenden Einwand gegen die Beweiskraft der erwähnten Untersuchungen halte ich die darin bestehende Unklarheit über die *sozialen Verhältnisse* der miteinander verglichenen belasteten und nichtbelasteten Familien. Von dem großen Einfluß der sozialen Lage auf die Tuberkulosesterblichkeit wurde schon gesprochen. Wie WEINBERG mit Recht betont hat, liegt in der Auswahl bestimmter Familien und Sippen mit gehäufter Tuberkulose die Gefahr, *daß man Familien auswählt, die in einer besonders ungünstigen wirtschaftlichen Lage leben und schon aus diesem Grunde in bezug auf ihre Tuberkulosesterblichkeit ungünstiger gestellt sind als der Durchschnitt der Bevölkerung.* WEINBERG selbst hat, wie erwähnt, die letztgenannte Fehlerquelle vermieden.

Die *Verschiedenheit im Verhalten der Einzelindividuen trotz gleicher intrafamiliärer Exposition*, die von vielen Autoren, z. B. von DOYER und MÜNTER, stark in den Vordergrund gestellt wird, könnte darin begründet sein, daß die Infizierten, die erkranken, über eine mangelhafte, die Gesundbleibenden über eine hohe individuelle *erbliche Widerstandsfähigkeit* verfügen oder darin, daß die Infizierten zur Zeit der Infektion in verschiedenem *Lebensalter* stehen und nach ihrer Lebensaltersdisposition und den besonderen Umweltbedingungen dieser Lebensperiode in ganz verschiedener Weise reagieren. Man muß aber auch nach den Erfahrungen der Praxis daran denken, daß möglicherweise, trotz gleicher Exposition, auch wenn sie sich Jahre hinzieht, *nicht alle Exponierten infiziert* werden, das Gesundbleiben bestimmter Individuen also einfach damit zusammenhängt, daß sie keine Infektion erworben haben. Für die uns hier interessierende Frage nach der Vererbung einer besonderen Tuberkulosehinfälligkeit in sogenannten belasteten Familien ist jedenfalls mit dem Hinweis der immer wieder beobachteten Verschiedenheiten des Erfolges einer Exposition ohne genaue Ermittlung der Ansteckungsbedingungen nichts gewonnen.

Was nun zum Schluß das *Sprunghafte im Auftreten der Tuberkulose* innerhalb einer Sippe betrifft, so können die Autoren aus ihren Beobachtungen doch höchstens schließen, daß ihre Wahrnehmungen mit der Annahme des recessiven Erbganges einer einheitlichen Tuberkuloseanlage *nicht im Widerspruch stehen*. Aus dieser rein negativen Feststellung den positiven Schluß eines recessiven Erbganges bei Tuberkulose zu ziehen, ist doch nicht erlaubt. Untersuchungen an Verwandtenehen, die über einen solchen rezessiven Erbgang Aufschluß geben könnten, liegen meines Wissens nicht vor, bei der großen Häufigkeit der Tuberkulose sind sie von vornherein aussichtslos. Im übrigen käme der Tatsache des Überspringens einer oder mehrerer Generationen bei der in gewissen Sippen gehäuft auftretenden Tuberkulose vom erbbiologischen Gesichtspunkt aus doch nur dann Bedeutung zu, wenn ein solches Verhalten mit Wahrscheinlichkeit *durch Besonderheiten der intrafamiliären Infektion* (Ansteckung von Kindern an ihren tuberkulösen Großeltern usw.) *nicht erklärt* werden kann. Darüber besteht aber für das Gros der in Frage kommenden Fälle keine Klarheit.

Zusammenfassend läßt sich hinsichtlich der erwähnten Statistiken und genealogischen Untersuchungen sagen, daß sie in bezug auf ganz wesentliche Punkte Lücken aufweisen, vor allem keinen Aufschluß geben über die *Infektionsbedingungen* und meist auch nicht über die *wirtschaftliche Lage* der miteinander

vergleichenen Menschengruppen. Die Berichte enthalten allerdings einzelne *Familiengeschichten mit einer so auffallenden Häufung von Tuberkuloseerkrankungen*, zum Teil Erkrankungen trotz wirtschaftlich günstiger Lage und anscheinend nicht besonders schwerer Ansteckungsgefährdung, daß wir hier doch mit WEINBERG, MOSNY, NAEGELI, MARTIUS u. a. an eine *besondere erbliche Belastung* denken müssen. Daß eine solche verhängnisvolle Anlage aber *bei der Tuberkulose ganz allgemein* eine sehr maßgebliche Rolle spielt, ist durch die erwähnten Stammbaum- und Sippenuntersuchungen ebensowenig erwiesen wie die *Vererbung einer besonderen Tuberkulosehinfälligkeit in ganz bestimmten Familien*. Gegen die letztere Annahme spricht nach meiner Ansicht schon die Erfahrung, daß es in der Bevölkerung zivilisierter Länder wohl kaum eine Sippe gibt, die mehrere Generationen hindurch von Tuberkulose frei geblieben ist. Auch das *Erlöschen der Tuberkulose in „belasteten“ Sippen* wie das keineswegs seltene *Vorkommen bösartiger Formen von Tuberkulose bei Nachkommen von Familien mit ganz gesunder Aszendenz* spricht gegen eine auf bestimmte Sippen beschränkte erbliche Übertragung der Anlage zur Tuberkulose. Schon die Stammbäume RIFFELS und die Krankengeschichten BREHMERS geben lehrreiche Beispiele für ein solches Verhalten [vgl. auch die Beobachtungen von NAEGELI (2), LOEFFLER, KLAUS HANSEN].

Ich muß nun kurz noch auf Untersuchungen eingehen, die mit den erwähnten im Zusammenhang stehen, aber doch von etwas anderem Gesichtspunkt aus die Frage der Erbllichkeit der Tuberkuloseanlage aufzuklären versuchen. Ihre Besprechung scheint mir schon deshalb erforderlich zu sein, weil sie in letzter Zeit von DIEHL (4) und von v. VERSCHUER mehrfach als wichtige Stützen für ihre Auffassung von der sehr maßgeblichen Bedeutung von Erbfaktoren für das tuberkulöse Krankheitsgeschehen angeführt worden sind.

Da sind zunächst die *Untersuchungen von GWERDER aus Davos*. GWERDER hat Bevölkerungsbewegung und Tuberkulosesterblichkeit der Einwohner und Kurgäste von Davos für den Zeitraum von 1876—1910 statistisch verfolgt. Er konnte nun feststellen, daß die Berührung der alteingesessenen Familien der Gemeinde von Davos mit den Tausenden von Tuberkulösen des Kurortes die Tuberkulosesterblichkeit dieser Bürgerfamilien nicht erhöht hatte. Ein Anstieg der Tuberkulosemortalität war lediglich bei dem Anteil der Bevölkerung von Davos festzustellen, der aus Eingewanderten bestand. Es ist ja dies nicht weiter auffällig, da diese Eingewanderten zu einem großen Teil sich zu dem Zwecke in Davos angesiedelt haben, um dort günstige Heilungsbedingungen für ihre Tuberkulose zu finden, also eine ungünstige Auslese darstellen. Wenn GWERDER hieraus den Schluß zieht, daß Erbfaktoren für die Krankheitsentstehung entscheidend, die Infektion aber bedeutungslos sei, so ist dieser Schluß, wie sich wohl aus der Darstellung ergibt, nicht berechtigt. Die Beobachtungen von GWERDER zeigen lediglich, wie zahlreiche andere Erfahrungen, daß die Infektion allein noch nicht unter allen Umständen zur Erkrankung führt, daß hierzu vielmehr die Mitwirkung noch anderer Faktoren unerläßliche Voraussetzung ist. Wenn GWERDER weiter fand, daß etwa 80% der in dem fraglichen Zeitraum an Tuberkulose verstorbenen Einwohner von Davos Familien angehörten, in denen Tuberkulose Todesfälle schon mehrfach vorgekommen waren, und hierin ein Zeichen erblickt für „die ungeheuer wichtige Rolle, die die Blutsverwandtschaft bei der Tuberkulose der Einwohner von Davos spielt“, so lassen

sich gegen diese Deutung die gleichen schwerwiegenden Einwände erheben, die oben gegen die genealogischen Untersuchungen von RIFFEL, DOYER u. a. erhoben worden sind.

Auch die Beobachtungen von ICKERT und BENZE über die *Ansteckung von Kindern seitens eines tuberkulösen Lehrers* sollen für eine maßgebliche Rolle von Erbfaktoren bei der Krankheitsentstehung sprechen.

ICKERT und BENZE fanden, daß bei Exposition von Schulkindern in der Schule durch einen offentuberkulösen Lehrer von 10 nicht aus tuberkulösen Familien stammenden Kindern keines an Tuberkulose erkrankte, von 26 aus sogenannten belasteten Familien stammenden Kindern dagegen 8. Man hätte bei gleichem Verhalten beider Gruppen von Kindern für die nichtbelasteten 3 Krankheitsfälle erwarten sollen. Schon mit Rücksicht auf die sehr kleine Zahl der Fälle scheinen mir Schlußfolgerungen nach irgendeiner Richtung hin nicht erlaubt. Ganz abgesehen hiervon läßt sich gegen die Beobachtungen noch einwenden, daß ICKERT und BENZE über die Infektionsverhältnisse dieser Kinder nur sehr unvollständig unterrichtet gewesen sind. Es liegen lediglich Ergebnisse der Tuberkulinprüfungen für die Jahre 1928—1931 vor, also für eine Zeit, die bereits mit der Exposition durch den tuberkulösen Lehrer zusammenfällt. Nun ist aber sehr wahrscheinlich, daß die Kinder aus tuberkulösem Milieu ihre Infektion zum Teil nicht erst durch den Lehrer, sondern schon früher in ihrer Familie erworben haben, während für den größten Teil der Kinder aus gesunden Familien eine Erstinfektion in der Schule durch den Lehrer angenommen werden muß. Hieraus folgt, daß wegen der wahrscheinlich *verschiedenen Infektionsbedingungen* (Zeitpunkt der Infektion) die beiden Gruppen von Schulkindern eigentlich nicht unter dem Gesichtspunkt der erblichen Anlage miteinander vergleichbar sind. Auch hinsichtlich der sozialen Verhältnisse mögen hier und da Unterschiede in beiden Gruppen bestehen; hierdurch würden Kinder tuberkulöser Familien einseitig belastet.

Ich kann hiernach auch diese Beobachtungen nicht als Stütze für die Annahme einer maßgeblichen Bedeutung von Erbfaktoren anerkennen.

Endlich wird von DIEHL und v. VERSCHUER auf die Beobachtung von ICKERT (2) über die Tuberkulosesterblichkeit in den Familien von *Staubarbeitern des Mansfelder Kreises* hingewiesen. Während die Tuberkulosesterblichkeit dieser Staubarbeiter infolge der beruflichen Schädigung hoch war, überstieg nach ICKERT die Tuberkulosesterblichkeit ihrer Frauen und Kinder nicht die für Frauen und Kinder im preußischen Staat ermittelte Tuberkulosesterblichkeit. Man sollte meinen, wenn die familiäre Häufung von Tuberkulosedodesfällen in bestimmten Sippen in der Hauptsache durch eine in diesen Sippen vermehrte *intrafamiliäre Ansteckung* zu erklären ist, hätte bei den Staubarbeitern des Mansfelder Gebirgskreises die vermehrte intrafamiliäre Infektion zu einer erhöhten Tuberkulosesterblichkeit auch der Frauen und Kinder führen müssen. Daß dies nicht zutrifft, ist zunächst in der Tat auffallend. Wir erfahren aber von ICKERT weiter, daß die *Morbidität an Tuberkulose* bei den Frauen und Kindern im Industriegebiet erheblich höher lag als bei der ländlichen Bevölkerung des Kreises. Bei den Angehörigen der Staubarbeiter handelt es sich hiernach offenbar um Verlaufsformen der Tuberkulose, die häufig nicht zum Tode geführt haben. Das hängt vielleicht mit einer relativ späten Ansteckung der

Kinder zusammen, möglicherweise aber auch mit einer ererbten höheren Widerstandsfähigkeit. Man darf wohl annehmen, daß nur besonders kräftige Männer den Beruf des Bergmannes erwählen. Auf jeden Fall liegen aber der Beobachtung ICKERTS *besondere Verhältnisse* zugrunde und es scheint mir deshalb nicht erlaubt, die Erfahrungen bei den Staubarbeitern auf die allgemein bei der Häufung von Tuberkulose in bestimmten Familien gegebenen Bedingungen zu übertragen. Die Besonderheiten mögen in dem Infektionsmoment liegen, hauptsächlich liegen sie aber wohl darin, daß die äußeren Schädigungen, die die Entwicklung der Tuberkulose begünstigen, nur auf die Arbeiter aber nicht auf ihre Angehörigen, eingewirkt haben, während beispielsweise wirtschaftliche Not in der Regel alle Glieder der Familie trifft. So würde also mindestens der Einwand gegen die oben angeführten Statistiken und genealogischen Untersuchungen, daß die Häufung der Tuberkulose in bestimmten Sippen möglicherweise ganz oder doch zu einem wesentlichen Teil auf das Konto der schlechten wirtschaftlichen Lage gewisser Familien zu setzen ist, durch die Erfahrungen ICKERTS im Mansfelder Industriegebiet nicht entkräftet.

Nun soll nach Ansicht vieler Ärzte die Tuberkulose bei Belasteten *nicht nur häufiger* sein, sondern sie soll auch einen *besonders ungünstigen Verlauf* nehmen. Man prägte in vergangener Zeit den Satz „Phthisis hereditaria omnium pessima.“ Noch vor wenigen Jahren hat BRUGSCH (2) auf die ungünstigere Prognose bei „belasteten“ Kranken hingewiesen.

In sehr eingehenden Untersuchungen hat REICHE (2) den Verlauf der Phthise bei mehreren Tausend belasteter und nichtbelasteter Kranken verglichen. Er kam zu dem Resultat, daß der Verlauf der Phthise bei Belasteten in nichts von dem bei Unbelasteten abweicht. Ja, es wird von einer Reihe von Autoren sogar behauptet, daß die Tuberkulose der familiär Belasteten sich durch einen *besonders chronischen Verlauf* auszeichnet, während gerade bei Nachkommen gesunder Familien *verhältnismäßig häufig bösartige akut verlaufende Krankheitsformen vorkommen sollen*. Als Erster hat wohl REIBMAYR eindringlich auf Beobachtungen hingewiesen, die auf eine Zunahme der Widerstandsfähigkeit von Familien hindeuten, in denen seit Dezennien die Tuberkulose Opfer um Opfer gefordert hat. Auch BREHMER, RIFFEL, AMMON führen Beispiele an, die in gleichem Sinne sprechen. Neuerdings hat W. NEUMANN auf Grund eigener umfangreicher Erfahrungen ebenfalls die Auffassung ausgesprochen, daß die „Tuberkulose der Erzeuger mindestens nicht konstitutionsverschlechternd“ wirkt. Nach TURBAN (1), CURSCHMANN u. a. sollen die Heilungsaussichten bei erwachsenen Kranken mit familiärer Belastung keineswegs ungünstiger, eher günstiger sein als bei den aus nichtbelasteten Familien stammenden Kranken. ELLASBERG, LANGER und SCHREMPF fanden bei nichtbelasteten Kindern häufiger akute und bösartige Krankheitsformen als bei belasteten, HAGEN sah das gleiche bei Erkrankungen in der Pubertätszeit (vgl. auch DROLET). PAGEL fand auf dem Sektionstisch bei denjenigen Phthisikern, die zu Lebzeiten eine Infektionsquelle angeben konnten, die also vorzugsweise aus tuberkulösen Familien stammten, pathologisch-anatomisch im Durchschnitt weit weniger häufig hämatogene Ausbreitungen als bei denen, die von unbekannter Infektionsquelle, also wahrscheinlich nicht intrafamiliär infiziert waren. Bemerkenswerterweise waren bei Kindern Unterschiede nach dieser Richtung hin nicht vorhanden. Endlich sei noch der Kriegserfahrungen gedacht, die ein Überwiegen bösartiger

Verlaufsformen gerade bei bisher tuberkulosefreien Soldaten aus gesunden Familien oft deutlich haben erkennen lassen [ZADEK, REDEKER (1)].

Alle diese Untersuchungen über den Krankheitsablauf bei Belasteten und Nichtbelasteten genügen freilich nicht den an eine Statistik zu stellenden Anforderungen. Unter anderem bleibt zweifelhaft, ob bei den miteinander verglichenen Gruppen die Infektionsbedingungen und auch die unspezifischen Umwelteinflüsse wirklich gleichgesetzt werden dürfen. Im besonderen ist der Einwand zu erheben, daß die Ergebnisse möglicherweise zum Teil durch eine *ungünstige Auslese der Nichtbelasteten* bedingt sind. Man darf wohl annehmen, daß im allgemeinen die Belasteten in ganz anderem Umfange von der Fürsorge erfaßt werden als die Nichtbelasteten. Bei den letzteren kommen relativ häufig die Kranken erst im vorgeschrittenen Stadium zum Arzt, auf der anderen Seite gelangen besonders leicht verlaufende Krankheiten oft gar nicht zur ärztlichen Kenntnis, während sie in der Fürsorgepraxis aufgedeckt werden. Wenn hiernach auch eine gewisse Skepsis solchen Beobachtungen gegenüber berechtigt ist, so ist doch auch aus anderen Erwägungen heraus nicht unwahrscheinlich, daß *in dem Grade wie sich die Tuberkulose in gewissen Familien häuft, die Bösartigkeit der Krankheit abnimmt*. Ein ganz *analoges Verhalten* zeigt sich nämlich bei *ganzen Völkern* und auch bei großen Gruppen eines bestimmten Volkes, und hier können Einwände der Art, wie sie oben gegen die Familienerhebungen geltend gemacht wurden, kaum von Bedeutung sein.

γ) Epidemiologische Erfahrungen über die Zunahme der durchschnittlichen Resistenz bei Völkern, in denen seit langem die Tuberkulose heimisch ist. Schon seit verhältnismäßig langer Zeit hat man beobachtet, daß die Tuberkulose, wenn sie in Völkerschaften z. B. Afrikas oder Australiens eingeschleppt wurde, die bis dahin keinen Verkehr mit zivilisierten Völkern gehabt hatten, zuweilen wie ein Feuer um sich griff und die Bevölkerung in kurzer Zeit dezimierte. Über derartige katastrophale Folgen der Tuberkuloseeinschleppung hat M. MAYER von der Insel Jap in den Westkarolinen, BUISSON von den Marquesas-Inseln, ein nicht genannter Autor von der von Indianern bevölkerten Insel Tierra del Fuego berichtet¹. Auch zahlreiche andere Erfahrungen kennzeichnen als Folge der Einschleppung der Tuberkulose in Naturvölker mit der Zivilisation eine trotz geringer Durchseuchung auffallend hohe Mortalität an Tuberkulose. Von der Infektion werden zuerst Erwachsene befallen und bei ihnen verläuft die Tuberkulose auffallend häufig akut und neigt zur Generalisation. Ähnlich wie bei uns die Kinder zeigen erstmalig infizierte Erwachsene der Naturvölker eine hochgradige Tuberkulose der großen Körperlymphknoten. Als chronische Lungenschwindsucht findet sich die Tuberkulose nur selten. Ich verweise auf die Berichte von PEIPER (1, 2), ZIEMANN, MANTEUFEL, LÖHLEIN über ihre Erfahrungen in Deutsch-Ostafrika und Kamerun, von KOPP in Neu-Pommern, KERSTEN in Neu-Guinea, SALECKER in den Mariannen, die Beobachtungen von KÜLZ über die Südsee-Insulaner, von FERGUSON über die Indianer in Kanada, von CALMETTE (1) über die Eingeborenen der französischen Kolonien. (Vgl. auch BUSHNELL.)

Auch wenn Naturvölker in fremde Gegenden, beispielsweise in andere Erdteile verpflanzt werden, um dort in Industriehäfen, Plantagen oder als Soldaten

¹ Zit. nach BUSHNELL.

Verwendung zu finden, haben sie in erschreckender Weise unter Tuberkulose zu leiden. So berichtet CALMETTE (1) von 2000 Polynesiern, die nach Lima (Peru) zu Industriezwecken angeworben waren. Von diesen starben innerhalb von 18 Monaten $\frac{3}{4}$ an Tuberkulose. HEINEMANN berichtet über die malignen Tuberkuloseerkrankungen der javanischen Arbeiter in den Tabak- und Gummipflanzungen von Sumatra, BORREL über die hohe Tuberkuloseerkrankungs- und Todesziffer bei den während des Weltkrieges in französische Truppenlager überführten Senegalnegern, LYLE CUMMINS (1) über ähnliche Erfahrungen in der englischen Armee in Frankreich betreffend südafrikanische Neger, die größtenteils aus nur wenig verseuchten Gebieten stammten. Unter diesen 11 000 Mann starben 1917 und 1918 182 an Tuberkulose, während das 1,5 Millionen starke gesamte englische Heer nur 165 Todesfälle hatte.

Analoge Beobachtungen, wenn es sich dabei auch nicht um Naturvölker, wie die Bewohner der australischen Inseln oder von Zentral-Afrika, handelt, hat WESTENHÖFFER aus Chile, RÖMER (1) aus Argentinien, DEYCKE aus Konstantinopel und METSCHNIKOFF mit seinen Mitarbeitern aus den Steppen der Kalmücken mitgeteilt.

Man erkannte mehr und mehr, daß alle diese Erscheinungen aufs engste mit der *Tuberkulosedurchseuchung* der Völker bzw. Bevölkerungsgruppen zusammenhängen. Wie erwähnt, hat man vielfach mit RÖMER angenommen, daß die Durchseuchung deswegen zu einer höheren Durchschnittsresistenz der von ihr betroffenen Völker führt, weil es dabei in großem Umfang schon in frühem Lebensalter zu leichten Infektionen kommt, die gegen spätere auch massive Ansteckungen einen Schutz gewähren sollen. Die wenigsten Forscher, die sich diese Theorie zur Erklärung der erwähnten Phänomene zu eigen gemacht haben, sind sich darüber klar geworden, daß damit ja noch nicht die Tatsache des verschiedenen Verhaltens von Erwachsenen zivilisierter Völker und nicht-zivilisierter Völker der *Erstinfektion gegenüber* erklärt ist (vgl. die Erstinfektionen Erwachsener in Dänemark, Schweden und Norwegen und diese wieder mit den z. B. von BORREL beschriebenen Primärinfektionen der Senegalneger). REIBMAYR, SANARELLI, RITTER, THOMAS, J. BAUER (2) haben offenbar aus diesem Grunde gemeint, die mit der Infektion *erworbene Immunität* werde auf die Nachkommenschaft weiter *vererbt*. Man dachte an eine Rassenimmunsierung durch Umstimmung des Keimplasmas.

Daß immunisierende Kindheitsinfektionen zur Erklärung der erhöhten Durchschnittsresistenz zivilisierter Völker nicht herangezogen werden dürfen, wurde schon erwähnt (S. 132 f.). Was die Ansicht von der Vererbung der erworbenen Immunität betrifft, so ist sie mit unseren heutigen Anschauungen über die Vererbung erworbener Eigenschaften kaum in Einklang zu bringen. Es liegt aber auch gar kein Bedürfnis vor, diese Hypothese heranzuziehen, vielmehr läßt sich die erhöhte Durchschnittsresistenz von zivilisierten Völkern in befriedigender Weise durch *Auslesevorgänge* erklären.

Seit DARWIN und FRANCIS GALTON ist die *Auslesetheorie* zur Erklärung der mit der Durchseuchung von Völkern zunehmenden Widerstandsfähigkeit gegen Infektionskrankheiten mehrfach herangezogen worden. Für die Epidemiologie der Tuberkulose geschah dies in England besonders durch PEARSON, in Deutschland durch GOTTSTEIN (1), SCHALLMEYER und F. LENZ (2). Man hat solchen Ausleseerscheinungen lange Zeit aber wenig Beachtung geschenkt.

Erst seitdem in neuester Zeit NEUFELD und LYDTIN auf ihre Bedeutung für die Epidemiologie der Tuberkulose nochmals hingewiesen haben, hat sich die allgemeine Aufmerksamkeit der Theorie in höherem Grade zugewandt. Wie haben wir uns nun diese Vorgänge bei der Tuberkulose vorzustellen?

In Völkern, in denen seit Jahrzehnten oder gar Jahrhunderten die Tuberkulose heimisch geworden ist und Generation für Generation ihre Opfer gefordert hat, sind vorzugsweise Menschen, *die eine besonders hohe ererbte Tuberkulosehinfälligkeit besessen haben*, an der Tuberkulose vor Erreichung des zeugungsfähigen Alters zugrunde gegangen, Menschen dagegen mit *hoher erblicher Widerstandsfähigkeit* haben die Infektion vielfach überwunden und ihre Widerstandsfähigkeit auf die Nachkommen übertragen können. Das Gros der Bevölkerung, dessen ererbte Widerstandsfähigkeit zwischen diesen beiden Extremen liegt, wird, spezifische und unspezifische äußere Lebensbedingungen gleichgesetzt, um so mehr sich dem beschriebenen Verhalten der Resistenzlosen annähern, je höher seine ererbte Tuberkulosehinfälligkeit ist. Hierdurch muß im Laufe der Jahrzehnte und Jahrhunderte die tuberkulöse Durchseuchung eines Volkes zu einer gewissen Auslese der Menschen höherer erblicher Widerstandsfähigkeit führen. Wenn hiernach die Auslese der Resistenten auch ohne die Mitwirkung von Erbfaktoren bei der Tuberkulose und ohne ihre individuelle Variation undenkbar ist, so ist doch keineswegs dazu eine *entscheidende Bedeutung solcher Erbfaktoren für das Tuberkulosegeschehen* notwendige Voraussetzung. Die Tatsache, daß wir heute immer noch selbst bei Bevölkerungen, die seit langer Zeit von Tuberkulose durchseucht sind, maligne Tuberkuloseformen von akutem Verlauf antreffen, z. B. verhältnismäßig häufig bei kleinen Kindern und Jugendlichen, spricht keineswegs gegen die Auslesetheorie, sondern nur für eine Unvollkommenheit solcher Auslesevorgänge. Wenn wir das in den früheren Abschnitten Gesagte berücksichtigen, insbesondere die starke Beeinflussung der Tuberkulosesterblichkeit durch äußere Faktoren, werden wir uns über diese Unvollkommenheit nicht wundern.

Je länger und intensiver die Durchseuchung ist, um so stärker muß die Auslese sein. Bei gleicher Durchseuchung werden Volksschichten, die Generationen hindurch unter Not und Entbehrungen zu leiden hatten, eine wirksamere Auslese erfahren haben als Volksschichten, die unter günstigen wirtschaftlichen Bedingungen lebten. Mit der um die Mitte des vergangenen Jahrhunderts in den zivilisierten Ländern beginnenden Industrialisierung, mit dem Zusammenströmen großer Menschenmassen in den Großstädten und der damit verbundenen Verschlechterung der äußeren Lebensbedingungen der um ihre Existenz kämpfenden Menschen waren Bedingungen einer Auslese gegeben, wie sie früher nicht annähernd in diesem Grade vorhanden waren. Wir werden hiernach verstehen, warum die Großstadtbevölkerung solcher Länder sich im allgemeinen der Tuberkulose gegenüber als widerstandsfähiger erweist als die Landbevölkerung, warum erwachsene Menschen aus den dünnbesiedelten nördlichen Gebieten Norwegens sich der Erstinfektion gegenüber anders verhalten als Erwachsene in Dänemark. Durch intensivere Auslese und nicht durch eine höhere Rassenresistenz oder gar eine Vererbung der erworbenen Immunität ist offenbar auch die höhere Durchschnittswiderstandsfähigkeit der Juden der Tuberkulose gegenüber bedingt. Die Juden sind, wie LENZ (2) mit Recht hervorhebt, infolge ihres städtischen Lebens schon seit vielen Jahrhunderten der Infektion mit Tuberkulose ganz besonders stark ausgesetzt gewesen, sie haben aber auch in früherer Zeit meist unter ungünstigeren wirtschaftlichen Verhältnissen gelebt als die übrige Bevölkerung.

Daß freilich eine derartige Auslese lediglich durch die tuberkulöse Durchseuchung und nicht daneben noch auf ganz anderem Wege zustande kommt, kann als sicher bewiesen nicht angesehen werden. Es wäre beispielsweise

denkbar, daß die erbliche Tuberkulosehinfälligkeit gekoppelt ist an ganz andere erbliche Anlagen und daß mit der Ausmerzung dieser zugleich die erbliche Tuberkulosehinfälligkeit mehr und mehr vermindert wird.

Würde an der Hand von Sippengeschichten auch für Sippen und Familien mit exakter statistischer Methodik der Nachweis geführt werden können, daß eine Generation für Generation wirksame tuberkulöse Durchseuchung zu einer höheren Durchschnittsresistenz der Nachkommen solcher Sippen führt, so hätten wir in diesen Feststellungen und den soeben besprochenen Erfahrungen über Auslesevorgänge in durchseuchten Völkern *wichtige Anhaltspunkte für eine beachtenswerte Mitwirkung von Erbfaktoren* bei der gefürchteten Volksseuche.

δ) Beobachtungen über Vererbung eines Locus minoris resistentiae und über auffallende Übereinstimmungen der Form der Tuberkulose innerhalb einer Familie. Die Anschauung von der Erblichkeit einer besonderen Veranlagung zur Tuberkulose in bestimmten Familien und Sippen würde eine wichtige Stütze erhalten, wenn sich der Nachweis führen ließe, *daß in der familiären Tuberkulose gewisse Übereinstimmungen in bezug auf die zeitlichen Verhältnisse der Erkrankung, ihre Lokalisation und Verlaufsformen vorhanden sind.*

Eine solche Übereinstimmung, wenn auch recht beschränkter Art, ist nun von einer Reihe von Autoren für die Tuberkulose behauptet worden. Schon BREHMER hat gemeint, es bestünde in dem zeitlichen Auftreten der Erkrankung an Tuberkulose bei den Gliedern einer Familie nicht selten eine auffallende Übereinstimmung. Er führt u. a. eine Familie an, in der Vater und zwei Kinder im Alter von 36 Jahren und eine zweite, in der alle 6 Geschwister im Alter von 43 Jahren an Lungentuberkulose gestorben sind, es bleibt allerdings unklar, ob bei den erwähnten Familien auch der Beginn der Krankheit in die gleiche Zeit fällt. BREHMER führt auch Beispiele an für die familiäre Vererbung eines Locus minoris resistentiae. So berichtet er über die lupöse Erkrankung der 4 ältesten Kinder einer Familie an der gleichen Wange, an welcher die Mutter einen Lupus hatte. FLEMING und MILLER haben eine Familie beobachtet, in der die Mutter und 4 Töchter an Morbus ADDISON erkrankt waren.

TURBAN hat im Jahre 1900 Beobachtungen veröffentlicht, die ebenfalls auf eine wenn auch weit weniger ins Auge fallende Übereinstimmung in der Lokalisation der Tuberkulose bei Gliedern ein und derselben Familie hinweisen. Unter 55 Familien mit 121 Mitgliedern, die TURBAN untersuchen konnte, bestand in 80% der Fälle hinsichtlich der zuerst erkrankten Lungenseite Übereinstimmung zwischen Eltern und Kindern sowie zwischen den Geschwistern. TURBAN (2) kam auf Grund seiner Beobachtung zu dem Schluß, daß ein bestimmter Teil der Lungen sich gegenüber der Tuberkulose als hereditär weniger widerstandsfähig erweist. Wenn wir berücksichtigen, daß die Übereinstimmung in der Lokalisation der Erkrankung sich lediglich darauf bezieht, ob die rechte oder die linke Lunge zuerst befallen ist und weiter, daß ganz allgemein die rechte Seite häufiger von den ersten Krankheitserscheinungen betroffen wird als die linke, so werden wir den Befunden TURBANS, die in der Folgezeit mehrfach bestätigt werden konnten [A. E. MAYER, EDEL, HUBER; vgl. auch DIEHL (2)], kaum eine größere Beweiskraft zusprechen können.

Das BREHMERSche Gesetz von der Erkrankung der Familienmitglieder im korrespondierenden Lebensalter fand in umfangreichen Beobachtungen anderer Autoren meist keine Stütze. HUBER hat aus seinen Untersuchungen an

376 Familien mit im ganzen 838 Personen noch gewisse Übereinstimmungen gefunden im Auftreten von Kavernen, von Lungenblutungen und anderen Krankheitserscheinungen, nicht dagegen hinsichtlich der ersten Symptome der Tuberkulose, der Art und des Beginns der Erkrankung. Über analoge Beobachtungen hat BUFALINI berichtet. REHBERG fiel es auf, daß sich in manchen Familien exsudative oder fibrösproduktive Tuberkulosen in auffallender Weise häuften. Die Ursache für eine solche familiäre Übereinstimmung erblickte er zunächst in einem gemeinsamen Erbgut, nach weiteren Untersuchungen in der Frage hat er aber dann diese Erklärung wieder aufgegeben. Neuerdings hat BERGHAUS über Familien berichtet, in denen Lupus, und über andere, in denen Knochen- und Gelenktuberkulose gehäuft vorgekommen ist.

Kurz erwähnt sei noch eine oft zitierte Beobachtung von WASSERMANN über die Erkrankung von 3 Patienten an Meningitis tuberculosa, in deren Aszendenz verschiedene Fälle von Paralyse und anderen Gehirnerkrankungen aufgetreten waren. Daß es sich hierbei aber um *Ausnahmefälle* handelt, dafür sprechen die gründlichen Untersuchungen über Gehirntuberkulose, die in neuerer Zeit von O. GSELL und E. UEHLINGER (2) angestellt worden sind. Die Autoren konnten in ihren Fällen keine konstitutionellen Besonderheiten als maßgeblich für die Entwicklung der Tuberkulose im Zentralnervensystem entdecken.

Noch von einer anderen Seite aus ist versucht worden, statistisch die Mitwirkung von Erbfaktoren beim Zustandekommen gehäufter Tuberkulosefälle in bestimmten Familien nachzuweisen. Man hat sich nämlich die Frage vorgelegt, ob vielleicht diejenigen Nachkommen Tuberkulöser häufiger auch an Tuberkulose erkranken, die dem kranken Elternteil *äußerlich ähnlich* sind. Der Nachweis solcher Beziehungen würde auf eine gewisse Bedeutung erblicher Vorgänge bei der Krankheitsentstehung hinweisen. TURBAN und später COERPER (2) haben auf Grund ihrer Krankengeschichten geglaubt, Beziehungen nach dieser Richtung hin nachweisen zu können. BRAEUNING und NEUMANN kamen dagegen zu einem negativen Ergebnis. Im Zusammenhang mit dem Gesagten sei noch erwähnt, daß ALTSTAEDT auf eine bemerkenswerte Ähnlichkeit der Tuberkulinreaktionen bei den tuberkuloseinfizierten Mitgliedern derselben Familie aufmerksam gemacht hat.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß es weder hinsichtlich des gleichen zeitlichen Beginns der Erkrankung, noch eines Locus minoris resistentiae, noch auch hinsichtlich der Familienähnlichkeit der an Tuberkulose erkrankten Glieder einer Familie Befunde gibt, *denen zufolge die Vererbung einer besonderen Anlage zur Tuberkulose in bestimmten Familien besonders häufig ist.*

Wir wenden uns nun Forschungen zu, von denen man neuerdings eine Aufklärung über die Erblichkeitsverhältnisse bei der Tuberkulose erhofft, nämlich den Untersuchungen über die *Tuberkulose bei Zwillingen.*

ε) **Untersuchungen über Zwillingstuberkulose.** Im Schrifttum finden sich mehrfach Beispiele für eine gleichartige tuberkulöse Erkrankung bei Zwillingen z. B. an Lupus, Nebennierentuberkulose. Derartige Einzelbeobachtungen haben wenig Wert. Ganz abgesehen davon, daß solche Beobachtungen meist ohne Rücksicht darauf angestellt worden sind, ob es sich um eineiige, d. h. erbgleiche oder mehreiige Zwillinge handelt, können sie doch nichts darüber aussagen, ob die Übereinstimmung in der tuberkulösen Erkrankung bei solchen Zwillingspaaren als Ausnahme oder als Regel anzusehen ist. Es fehlt auch jede Möglichkeit

zu beurteilen, inwieweit für das Ergebnis Umwelteinflüsse spezifischer und unspezifischer Art von Bedeutung gewesen sind.

Einen neuen Weg haben DIEHL und VON VERSCHUER beschritten. Die Autoren gingen davon aus, daß, wenn Erbfaktoren für Entstehung und Verlauf der Tuberkulose von maßgeblicher Bedeutung sind, dies bei einem *Vergleich der Tuberkuloseabläufe bei eineiigen, also erbgleichen Zwillingen und zweieiigen, nicht erbgleichen* offenbar werden müsse. Die Autoren sind sich wohl bewußt gewesen, daß ihren Zwillingforschungen nur dann ein Erfolg beschieden sein konnte, wenn eine wichtige Voraussetzung erfüllt war. Es mußte eine Beurteilung darüber möglich sein, inwieweit Übereinstimmung und Nichtübereinstimmung im Tuberkuloseablauf der Zwillingsgeschwister durch *Konkordanz und Diskordanz der Umwelt* bedingt waren. Wenn sich bei eineiigen Zwillingen wesentlich häufiger eine Übereinstimmung im Tuberkuloseablauf ergab als bei zweieiigen und mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, daß das starke Überwiegen der Tuberkuloseübereinstimmung bei den erbgleichen Zwillingen auf einer stärkeren Konkordanz der Umwelteinflüsse beruhte, konnte es nur aus der größeren Übereinstimmung in der *Erbanlage* bei den eineiigen Zwillingen erklärt werden, und Erbfaktoren mußte eine recht erhebliche Bedeutung für den Tuberkuloseablauf eingeräumt werden.

An anderer Stelle habe ich ausführlich begründet, warum nach meiner Ansicht die erforderlichen Voraussetzungen für eine klare Beurteilung der Untersuchungsergebnisse in der Arbeit von DIEHL und VON VERSCHUER nicht erfüllt sind (B. LANGE). Mit Rücksicht auf die starke Überschätzung der praktischen Tragweite dieser Untersuchungen, die im neuesten Schrifttum immer wieder hervortritt, möchte ich nicht darauf verzichten, an dieser Stelle nochmals wenigstens die wichtigsten Gründe anzuführen, die nach meiner Überzeugung die Beweiskraft der Zwillingforschungen in Frage stellen.

DIEHL und VON VERSCHUER kamen in ihren Untersuchungen zu folgendem Ergebnis: bei 37 eineiigen Zwillingspaaren fand sich 26mal, also in 70%, gleiches Tuberkuloseverhalten und 11mal, also in 30%, ein verschiedenes. Bei 69 zweieiigen Zwillingspaaren wurde ein gleiches Verhalten 17mal = 25%, ein verschiedenes 52mal, also in 75%, festgestellt.

Wenn die Autoren aus ihren Befunden ganz allgemein auf eine maßgebliche Bedeutung von Erbfaktoren für die Krankheitsentstehung schließen, ja sogar glauben, eine Ergänzung unserer bisherigen Tuberkulosebekämpfung durch eugenische Maßnahmen fordern zu müssen, so finden derartige weitgehende Schlußfolgerungen weder in den Untersuchungen der Autoren selbst noch in irgendwelchen anderen Erfahrungen eine sichere Stütze.

Im Gegensatz zu anderen Statistiken, die der Erforschung vererbbarer Leiden dienen (Vererbbarkeit der Blutgruppen, der Polydaktylie) stützt sich die Statistik von DIEHL und VON VERSCHUER in den entscheidenden Punkten nicht auf das Vorhandensein oder Fehlen eines objektiv feststellbaren Merkmals, sondern auf Urteile, die *mehr oder weniger subjektiv* sind, nämlich auf den Vergleich des Tuberkuloseverhaltens beider Zwillingspartner und die vergleichende Bewertung ihrer Umwelt.

Bei der außerordentlichen Vielgestaltigkeit des Krankheitsbildes kann, wie schon REDEKER (7) hervorgehoben hat, ein *Urteil über gleichartigen oder nichtgleichartigen Tuberkuloseverlauf* nur auf Grund einer in frühester Kindheit

beginnenden kontinuierlichen fachärztlichen Beobachtung der zu vergleichenden Personen, im besonderen durch Fixierung der verschiedenen Etappen der Krankheitsentwicklung in Serien von Röntgenbildern gewonnen werden. In den Untersuchungen von DIEHL und VON VERSCHUER sind diese Bedingungen meist nicht erfüllt. Inwieweit diese Fehlerquelle allerdings auf die Ergebnisse der Untersuchungen der Autoren Einfluß gewonnen hat, kann nicht gesagt werden.

Die Beweiskraft der Zwillinguntersuchungen wird aber nach meiner Ansicht in weit höherem Grade beeinträchtigt durch die *Unsicherheit in der Beurteilung der Umwelteinflüsse*.

Mit Rücksicht auf die grundsätzliche Bedeutung, die der Bewertung der Umwelteinflüsse für die Ergebnisse der Zwillingforschung zukommt, verdient die Feststellung diskordanten Tuberkuloseverhaltens der Zwillinge bei Konkordanz der Umwelt und andererseits des übereinstimmenden Tuberkuloseverhaltens bei diskordanter Umwelt besondere Beachtung. Nun sind, wie auch DIEHL und VERSCHUER betonen, die Umwelteinflüsse für zwei Menschen streng genommen niemals völlig konkordant, es kann sich also von vornherein nur um eine verhältnismäßig große oder geringe Übereinstimmung der Umweltbedingungen bei den beiden Zwillingpartnern handeln. Diese Übereinstimmung kann scheinbar eine sehr weitgehende sein, und doch kann in Wirklichkeit gerade hinsichtlich der für die Krankheitsentstehung entscheidenden Zeitperiode eine beachtenswerte Differenz bestehen. Andererseits können die Umweltbedingungen hochgradig diskordant erscheinen und doch die im Infektionstermin liegenden spezifischen Umweltbedingungen für beide Zwillingspartner die gleichen sein.

Aus Untersuchungen derart, wie sie DIEHL und VON VERSCHUER ausgeführt haben, kann nach meiner Überzeugung ein sicheres Urteil über die sehr unübersichtlichen Umweltsverhältnisse nicht gewonnen werden, zumal oft nicht einmal der Infektionstermin mit Wahrscheinlichkeit festzulegen ist, was nur durch systematische Tuberkulinuntersuchungen hätte geschehen können. Eine sichere Beurteilung der Umwelt würde, wie ich glaube, auch durch eine noch so gewissenhafte laufende ärztliche Beobachtung der Probanden von Kindheit an kaum jemals möglich sein. Die gemeinsame Exposition der Zwillinge innerhalb desselben Zeitraums, die die Autoren als ein wichtiges Zeichen einer Konkordanz der Umwelt bewerten, gibt wohl gewisse Anhaltspunkte für den Zeitpunkt der Ansteckung, aber nicht mehr. Es folgt aus zahlreichen Erfahrungen der Fürsorgepraxis, die mit den neuesten tierexperimentellen Beobachtungen über die natürliche Tuberkuloseinfektion gut übereinstimmen, daß auch die Exposition von Kindern durch einen seiner offenen Tuberkulose erliegenden Verwandten keineswegs zu einer Infektion aller Exponierten führen muß. Noch weniger begründet erscheint beispielsweise die Angabe konkordanter Umwelt, wenn ein verschiedener Infektionstermin durch Tuberkulinprüfung tatsächlich nachgewiesen wurde (P 27, S. 251) oder wenn nicht einmal über eine Exposition etwas Sicheres bekannt ist (Z 305, S. 350).

Aus den angeführten Gründen kann auch kein Urteil darüber gewonnen werden, ob die Umwelteinflüsse bei den miteinander verglichenen eineiigen und zweieiigen Zwillingen *in gleichem Maße konkordant* und *in gleichem Maße diskordant* gewesen sind. Ja, es sprechen eine Reihe von Tatsachen geradezu dafür, daß in den Untersuchungen von DIEHL und VERSCHUER die Umwelteinflüsse bei den beiden großen Gruppen der eineiigen und zweieiigen Zwillinge keineswegs

gleichgesetzt werden dürfen, daß in Wirklichkeit vielmehr in dieser Hinsicht wichtige Unterschiede bestehen, die an und für sich die Verschiedenheiten der beiden Gruppen in ihrem Tuberkuloseverhalten ganz oder doch zum großen Teil erklären können. Lassen wir die Unsicherheit in der Beurteilung der Umwelt ganz außer Betracht und nehmen die Angaben von DIEHL und VON VERSCHUER über die Umweltsverhältnisse als zutreffend an, so fällt bei der Durchsicht der in der Arbeit angeführten Tabellen auf, daß die Umwelt bei zweieiigen Zwillingen häufiger diskordant gewesen ist als bei den eineiigen. Nach DIEHL und VON VERSCHUER zeigten die ersteren auch weniger oft ein gleiches Verhalten bei der Tuberkulinprüfung, eine Tatsache, die auf größere Verschiedenheiten der mehr-eiigen Zwillinge hinsichtlich Exposition und Infektion hindeutet. Schon hiernach würde das Überwiegen der Diskordanz im Tuberkuloseverhalten bei zweieiigen Zwillingen, verglichen mit den eineiigen, wenigstens zum Teil durch die stärkere Diskordanz der Umweltfaktoren bei den ersteren erklärt werden können. Wahrscheinlich sind aber die Unterschiede hinsichtlich der Umwelt bei den beiden miteinander verglichenen Gruppen noch größer als es in den Angaben von DIEHL und VON VERSCHUER zum Ausdruck kommt. REDEKER hat mit Recht darauf hingewiesen, daß bei erbgleichen Zwillingen auch häufiger eine gleiche Einstellung zur Umwelt gegeben ist als bei zweieiigen Zwillingspaaren, dieses Verhalten zur Umwelt erstreckt sich im besonderen auch auf die Infektion und nichtspezifische Milieueinflüsse, die durch Herabsetzung der allgemeinen Widerstandsfähigkeit die Entstehung der Krankheit begünstigen.

Gewiß enthalten die Darstellungen der Autoren wertvolle Einzelbeobachtungen an eineiigen Zwillingen, denen analoge bei zweieiigen kaum an die Seite gestellt werden können und die durchaus den Eindruck erwecken, daß bei bestimmter Gestaltung der erblichen Anlage diese für den Träger geradezu ein Fatum sein kann, dem er nicht entrinnt. Ich denke da im besonderen an die Paare eineiiger Zwillinge, bei denen trotz anscheinend diskordanter Umwelt eine auffallende Übereinstimmung in der Entwicklung der Tuberkulose vermerkt ist. Leider aber vermitteln uns derartige wichtige Einzelbefunde ebensowenig wie die Einzelbeobachtungen familiärer Tuberkulose von NÄGELI, RIFFEL u. a., eine Vorstellung darüber, ob ein solcher richtunggebender Einfluß von Erbfaktoren bei der Tuberkulose häufig ist.

Keinerlei Anhaltspunkte erhalten wir aus den Untersuchungen von DIEHL und VON VERSCHUER für die Annahme einer erblichen Übertragung gesteigerter Tuberkulosehinfälligkeit in blutsverwandten Sippen. Die Gleichheit oder Ungleichheit des Tuberkuloseverhaltens bei den Zwillingspaaren bezieht sich nämlich in der Arbeit der beiden Autoren zugleich auf hohe Widerstandsfähigkeit gegen Tuberkulose wie auf Widerstandsmangel. Eine Prüfung der Beziehungen zwischen Krankheit der Zwillinge und Tuberkulosevorkommen in ihrer Familie ist nicht das Ziel der Untersuchungen gewesen. Die Ergebnisse wären beispielsweise durchaus vereinbar mit der Annahme, daß die Nachkommen tuberkulöser Familien über eine durchschnittlich höhere Widerstandsfähigkeit der Tuberkulose gegenüber verfügen als die Nachkommen gesunder Ascendenz.

Aus den angeführten Gründen haben auch die Untersuchungen von DIEHL und VON VERSCHUER nicht den Beweis dafür erbracht, daß Erbfaktoren bei der Tuberkulose schlechthin eine sehr maßgebliche Bedeutung zuzusprechen ist¹.

¹ Vgl. hierzu auch die Auseinandersetzung zwischen ECKSTEIN und HAAG.

V. Schluß.

Eine für die Tuberkulose ungemein charakteristische Erscheinung, die große Mannigfaltigkeit ihres Verlaufs bei Völkern, Sippen und Einzelindividuen hat von jeher den Anstoß gegeben, die Ursachen dieser Erscheinung zu erforschen. Eine solche Mannigfaltigkeit tritt nun dem Beobachter in ganz verschiedener Richtung entgegen, je nach dem Gesichtspunkt, unter dem die Tuberkulose betrachtet wird. Wir können z. B. ganz allgemein die Frage der *Krankheitsentstehung aus der Infektion* ins Auge fassen, wir können die *Abhängigkeit der Krankheitserscheinungen von Individuum, Lebensalter und Geschlecht* betrachten, wir können die *Lokalisation* der Krankheitsprozesse ins Auge fassen, die *pathomorphologischen* Kennzeichen der tuberkulösen Prozesse, die *Prognose* der Krankheit usw. Unter allen diesen Gesichtspunkten treten bemerkenswerte Verschiedenheiten hervor.

Bei der Prüfung der für Entstehung und Verlauf der tuberkulösen Erkrankung maßgeblichen Bedingungen habe ich stets eine Reihe der oben angeführten Gesichtspunkte verfolgt. Aus der besonderen Wirkungsweise der einzelnen Faktoren ergab sich aber die Notwendigkeit, bald mehr den einen, bald mehr den andern Gesichtspunkt in den Vordergrund zu stellen. Oft genug stand allein die Frage nach der *günstigen oder ungünstigen Tendenz der Entwicklung der Tuberkulose* zur Erörterung.

Unsere Untersuchungen haben nun, wie ich hoffe, gezeigt, daß zwar *eine Reihe von Gestaltungsfaktoren* das tuberkulöse Krankheitsgeschehen bestimmen, daß aber dabei ganz bestimmten Ursachen die *Führung* zukommt, während andere mehr oder weniger an Bedeutung zurücktreten.

Nach zahlreichen Erfahrungen müssen wir die *natürliche individuelle Widerstandsfähigkeit gegen Tuberkulose* als *Hauptgestaltungsfaktor für das Krankheitsgeschehen* nach erfolgter Infektion ansehen. Schlußfolgerungen hinsichtlich der Frage, inwieweit diese Widerstandsfähigkeit *erblich bedingt* ist, können bei dem gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse nur zum Teil *unmittelbar* aus Erfahrungen gewonnen werden, in der Hauptsache sind wir noch heute darauf angewiesen, *auf indirektem Wege* über die Rolle solcher Erbfaktoren eine Vorstellung zu gewinnen, d. h. indem wir versuchen festzustellen, inwieweit für bestimmte Erscheinungen im Tuberkulosegeschehen, die auf eine Mitwirkung von Erbfaktoren hindeuten, *andere Faktoren als Ursache ausgeschlossen* werden können. Ein nennenswerter Erfolg wird allerdings einem derartigen Vorgehen erst dann beschieden sein, wenn wir in die komplizierte Wechselwirkung der verschiedenen äußeren und inneren Bedingungen des Krankheitsgeschehens einen besseren Einblick erhalten haben, als dies heute möglich ist. Einen solchen Einblick zu erlangen, ist außerordentlich schwierig. Wenn schon die *Abgrenzung* der äußeren und inneren Krankheitsursachen oft nicht leicht ist, so ist die Verflechtung der inneren Ursachen untereinander eine derart innige, daß eine Trennung der Einzelfaktoren oft nur in sehr unvollkommenem Grade gelingt. Trotzdem hoffe ich gezeigt zu haben, daß schon bei dem gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse eine solche Abgrenzung bis zu einem gewissen Grade möglich ist.

So gestatten die großen experimentellen Erfahrungen und die zahlreichen Beobachtungen aus der Praxis mindestens einen wertvollen Einblick in die Wirkungsweise eines Faktors, dem von jeher für Entstehung und Verlauf der

Tuberkulose eine sehr wichtige Rolle beigemessen worden ist, nämlich in *die quantitativen und qualitativen Bedingungen der Infektion*.

Aus den Darlegungen im ersten Abschnitt meiner Ausführungen dürfen wir, wie ich glaube, den Schluß ziehen, daß wenigstens *für die Tuberkulose als Volksseuche die Infektionsdosis* und die *Virulenz des Erregers nicht von beachtenswerter Bedeutung* sein kann. Die weitaus häufigste Infektion, die direkte aerogene Ansteckung der Lungen, ist stets eine *Infectio minima*. Die dabei in Betracht kommenden geringfügigen Schwankungen der Infektionsdosis sind, nach experimentellen Erfahrungen und Beobachtungen am Menschen, für den Ablauf der Tuberkulose so gut wie belanglos. Gewiß kann in seltenen Einzelfällen die Infektionsdosis von sehr maßgeblicher Bedeutung sein. Es darf beispielsweise angenommen werden, daß die Aufnahme massenhafter Tuberkelbacillen mit hochgradig infizierter Kuhmilch, die bei Kindern in der Regel die Ausbildung multipler primärer Darmgeschwüre und multipler Lymphknotentuberkulose zur Folge hat, im allgemeinen zu schwereren Krankheitszuständen führt, als eine Kontaktinfektion mit verhältnismäßig kleinen Bacillenmengen, die nur von der geringfügigen Erkrankung einer einzigen Hals- oder Mesenteriallymphdrüsenkrankung gefolgt war. Solche Ausnahmefälle bedeuten nichts für die große Masse der Erkrankungen.

Wenn aus den dargelegten Gründen Unterschiede im Verhalten des Menschen *der Erstinfektion gegenüber*, nicht, wie dies heute noch vielfach angenommen wird, zu einem wesentlichen Teil durch Unterschiede in der Infektionsdosis und der Virulenz begründet sein können, können sie in der Hauptsache *nur auf Verschiedenheiten der individuellen natürlichen Widerstandsfähigkeit* zurückgeführt werden. Ferner darf aus den von mir herangezogenen Erfahrungen geschlossen werden, daß sog. massive Infektionen auch als *Superinfektionen* praktisch keine Rolle spielen. Es gibt offenbar keine Infektionsbedingungen, die an und für sich genügend wären, um wie in den bekannten Immunisierungsversuchen an Tieren, die durch die Infektion erworbene „Immunität zu durchbrechen“, oder, die, starken Tuberkulininjektionen vergleichbar, sich ungünstig auf eine bestehende Infektion auswirken könnten. *Jede Neuinfektion von außen* wird, solange die Tuberkelbacillen noch im Körper aktiv sind, abgewehrt. Demnach besteht ein großer Unterschied zwischen den Bedingungen der Praxis und den zahlreichen Tierversuchen, bei denen große Infektionsdosen zur Superinfektion verwandt worden sind.

Wenn nach tierexperimentellen Erfahrungen und Beobachtungen am Menschen selbst auch kein Zweifel darüber bestehen kann, *daß die Allergie nicht nur bei der Abwehr von Neuinfektionen von außen, sondern auch bei der Gestaltung des Krankheitsbildes mitwirkt* und zwar bei allen tuberkuloseinfizierten Menschen und Tieren ohne Ausnahme und auch in gewisser Hinsicht unabhängig von Lebensalter und Geschlecht, so ist eine *Abhängigkeit des Krankheitsverlaufs von Allergie und spezifischer Immunität im Sinne von RANKE* doch offenbar *nicht gegeben*. Die erworbene spezifische Immunität ist stets etwas Sekundäres. Ihre höhere oder geringere Ausdehnung beim Menschen geht parallel seiner Durchseuchung mit Tuberkulose. Es wird weder von RANKE noch von seinen Anhängern die Tatsache hinreichend gewürdigt, *daß Immunitätsvorgänge niemals zu erklären vermögen, warum der Erstinfektion gegenüber bereits höchst auffällige Unterschiede im Verhalten des Menschen nach Individuum, Alter und Geschlecht hervortreten,*

ferner nicht, *warum der eine Mensch an Knochentuberkulose, der andere an Lupus und Augentuberkulose, ein dritter an Lungenschwindsucht erkrankt*, daß sie nicht erklären, *warum bei dem einen Menschen die alten Herde der Kindheitsinfektion nach vielen Jahren wieder aufflammen, bei dem anderen ruhend bleiben*. Auch die trotz gleicher Durchseuchung je nach der Körperverfassung der Einzelindividuen ganz verschiedenen Allergieabläufe sind nach der Theorie von RANKE allein nicht zu verstehen.

Die neu gewonnene Anschauung über die Infektionsbedingungen und die erworbene spezifische Immunität in ihrer Bedeutung für Entstehung und Verlauf der Tuberkulose räumt mit einer Reihe von Argumenten auf, die immer wieder *gegen eine entscheidende Wirkung der individuellen natürlichen Abwehrkräfte* und gegen eine maßgebliche Mitwirkung von *Erbfaktoren* bei der Tuberkulose im besonderen geltend gemacht worden sind.

Wenn man so lange die Rolle der Infektionsbedingungen wie die der erworbenen spezifischen Immunität für den Ablauf der Tuberkulose überschätzt, die Wirkung der natürlichen Abwehrkräfte unterschätzt hat, so liegt dies zum Teil daran, daß die Erscheinungen der Infektion und der Immunität besonders in zahlreichen Tierversuchen, sehr gründlich untersucht worden sind, während ein Gleiches für die individuelle, natürliche Widerstandsfähigkeit nicht gesagt werden kann. Über die der spezifischen Immunität bei der Tuberkulose zugrunde liegenden Vorgängen wissen wir wenig, über die biologischen Vorgänge, die der *individuellen natürlichen Widerstandsfähigkeit zugrunde liegen, so gut wie nichts*. *Es ist heute auch noch völlig ungewiß, welcher Art die Abwehrkräfte des Individuums sind, die unter dem Einfluß der Infektion eine Steigerung erfahren*. Alle diese Dinge zu erforschen, wird eine wichtige Aufgabe der Zukunft sein.

Unsere Unkenntnis über das Wesen der natürlichen Resistenz kann natürlich nichts an unserm Urteil ändern, daß den individuellen natürlichen Abwehrkräften eine entscheidende Bedeutung für den Verlauf der Tuberkulose nach erfolgter Infektion zukommt. Außer den angeführten Gründen spricht dafür ja schon und gegen die heute vielfach noch vorhandene Überwertung der spezifischen Immunität die Erfahrung, daß *alle Versuche einer künstlichen Immunisierung gegen die Tuberkulose gescheitert* sind und daß der *spezifischen Therapie* nur ein sehr beschränkter Wirkungskreis zukommt. Die hohen Erwartungen im besonderen, mit denen noch KOCH an die Tuberkulinbehandlung der Tuberkulose heranging, haben sich nicht erfüllt. Die Tuberkulosebehandlung gründet sich vielmehr seit vielen Jahren auf Maßnahmen, *die alle mehr oder weniger auf Steigerung der individuellen natürlichen Abwehrkräfte des Organismus hinauslaufen*.

Die individuelle natürliche Widerstandsfähigkeit ist im *Erbgut* verankert. Die Manifestation dieser erblichen Anlage ist eng an das *Lebensalter* geknüpft. Besonders gering sind die Abwehrkräfte gegen die Tuberkulose im *Säuglingsalter*, aber auch in einem anderen Lebensalter tritt eine Disposition zur Erkrankung an Tuberkulose deutlich hervor, in der *Pubertätszeit*. Gewiß ist diese Disposition zum Teil auch durch Milieueinflüsse bedingt, die die allgemeine individuelle Widerstandsfähigkeit gegen den Tuberkelbacillus herabsetzen, es kann aber — die ärztliche Erfahrung bestätigt das immer wieder — keinem Zweifel unterliegen, daß es Erkrankungen z. B. Jugendlicher gibt, die trotz günstiger äußerer Lebensbedingungen und trotz denkbar bester ärztlicher Versorgung

rasch zum Tode führen. Hier kommt in dem malignen Verlauf der Tuberkulose ganz augenscheinlich eine *ererbte verhängnisvolle Anlage* zum Ausdruck.

Für die große Masse der Tuberkuloseerkrankungen sind aber Erbfaktoren keinesfalls von entscheidender Bedeutung, die Manifestation einer erblichen geringen Widerstandsfähigkeit hängt vielmehr in der Regel in hohem Grade von *Umweltfaktoren* ab, wie klinische Einzelbeobachtungen und epidemiologische Erfahrungen immer von neuem beweisen. Entscheidend ist es schon für den Träger einer erbten Tuberkulosehinfälligkeit, *ob er im Laufe seines Lebens eine Infektion erwirbt oder nicht*, sehr wesentlich *in welchem Lebensalter* dies geschieht. Aber auch *unspezifische* Milieueinflüsse wirken, wie wir gesehen haben, bei der Krankheitsentstehung in sehr beachtenswerter Weise mit. So müssen wir damit rechnen, daß Menschen mit *geringer* erblicher Widerstandskraft dem Tuberkulosebacillus gegenüber *gesund* bleiben, wenn sie nämlich in günstigem Milieu leben, daß andererseits von Natur aus *Widerstandsfähige* an Tuberkulose *erkranken*, wenn sie resistenzschädigenden äußeren Einflüssen ausgesetzt sind.

Wir sind demnach im allgemeinen nicht imstande, *allein aus der Tatsache der Erkrankung eines Menschen an Tuberkulose* ein Urteil darüber abzugeben, in wie weit dabei *Erbfaktoren* als Ursache in Betracht kommen. Vollends im Dunkeln tappen wir, wenn wir als Arzt voraus sagen sollen, wie sich ein *gesunder* Mensch im späteren Leben nach seinen Erbanlagen der Tuberkulose gegenüber verhalten wird. Denn *äußere Merkmale der Körperverfassung*, die uns nach dieser Richtung hin sichere Anhaltspunkte geben, *kennen wir nicht*.

Auch die Tatsache einer *Häufung der Tuberkulose in der Familie* besagt, wie wir zeigen konnten, noch nichts für oder gegen eine *erbliche Belastung der Nachkommen* solcher Familien.

Die bis heute vorliegenden *genealogischen* Untersuchungen, die die Erblichkeit der Veranlagung zur Tuberkulose in bestimmten Familien beweisen sollen, berücksichtigen weder ausreichend die Tatsache der erhöhten Ansteckungsgefahr im tuberkulösen Milieu noch die oft ungünstige wirtschaftliche Lage der Familie mit Tuberkulösen. Beide Momente müssen für sich in Familien mit Tuberkulösen eine erhöhte Tuberkulosesterblichkeit zur Folge haben. Viel zu wenig werden auch gewisse ärztliche Erfahrungen beachtet, die die Annahme unwahrscheinlich machen, daß die Vererbung einer Veranlagung zur Tuberkulose in ähnlicher Weise wie etwa die Anlage zu schweren erblichen Geistes- und Nervenkrankheiten *an bestimmte Sippen geknüpft* ist, während andere frei davon bleiben. Ich denke hier besonders an das *plötzliche Ausbrechen gehäufter Tuberkulösen bei den Nachkommen ganz gesunder Vorfahren*, an das *Verschwinden der Tuberkulose aus Familien, die Generationen hindurch von der Tuberkulose heimgesucht worden sind*, an die *weite Verbreitung der Tuberkulose beim Menschengeschlecht*, die eine derartige ist, daß es in zivilisierten Ländern wohl kaum Sippen geben dürfte, die mehrere Generationen hindurch von der Tuberkulose ganz verschont geblieben sind.

Es gibt nun eine Reihe von Erfahrungen aus der Praxis, die sogar dafür sprechen, daß die angeborene Widerstandsfähigkeit gegen Tuberkulose *bei den Nachkommen von Familien mit Tuberkulösen* im Durchschnitt *größer* ist als bei denen *gesunder* Familien. Trifft dies zu, ein einwandfreier Beweis hierfür ist noch nicht erbracht, so würde dieser Umstand gut in Einklang stehen mit der Tatsache der *erhöhten durchschnittlichen Widerstandsfähigkeit bei den seit langem*

verseuchten Völkern zivilisierter Länder, verglichen mit den sog *Naturvölkern*. Beide Phänomene müßten auch wohl in gleicher Weise nämlich durch *Auslese* erklärt werden.

Auf erbliche Einflüsse maßgeblicher Art deutet ohne Frage die Tatsache der *individuellen Verschiedenheiten in der Lokalisation der tuberkulösen Krankheitsprozesse* hin. Daß der eine Mensch an Lungentuberkulose erkrankt, ein anderer an Tuberkulose der Knochen und Gelenke, wieder ein anderer an Tuberkulose der Augen oder an einer Phthise beider Nebennieren, muß, im besonderen auch nach den neuesten tierexperimentellen Erfahrungen, mit einer *individuell verschiedenen erblichen Organdisposition* zusammenhängen. Daß selbst diese Organdisposition sich nicht rein familiär vererbt, das zeigt die ärztliche Erfahrung immer wieder. Ins Auge fallende Übereinstimmungen hinsichtlich der Lokalisation der Tuberkulose bei Blutsverwandten sind zwar beschrieben worden, es sind aber Ausnahmebefunde, in der Regel findet sich eine solche Übereinstimmung in der Lokalisation bei Blutsverwandten nicht.

Die neuesten eindrucksvollen Beobachtungen über auffallende Ähnlichkeit im Tuberkuloseverlauf bei einzelnen Paaren *eineiiger Zwillinge* besagen hinsichtlich der Durchschlagskraft einer erblichen Veranlagung zur Tuberkulose für die große Masse der *Tuberkuloseerkrankungen* so gut wie nichts.

Aus den angeführten Gründen wäre nach meiner Überzeugung auch eine *Ergänzung unseres bisherigen Tuberkuloseabwehrkampfes durch rassenhygienische Maßnahmen*, wie sie von GROTJAHN, von F. LENZ später von DIEHL und von VERSCHUER, SEIFFERT, DORN, HAAG u. a. empfohlen worden ist, *nicht berechtigt*. Als rassenhygienische Maßnahmen in diesem Sinne sind Eheverbote zum Zweck der *Ansteckungsverhütung* bei besonders hoher Gefährdung der Nachkommenschaft natürlich nicht aufzufassen.

Nach welchen *Gesetzen* die Vererbung einer Krankheitsbereitschaft bei der Tuberkulose vor sich geht, darüber können höchstens Vermutungen ausgesprochen werden. DIEHL und VON VERSCHUER nehmen folgendes an: „Eine oder mehrere Erbanlagen bewirken, daß ihr Träger mit überdurchschnittlicher Wahrscheinlichkeit an Tuberkulose erkrankt und eine größere Hinfälligkeit gegenüber der tuberkulösen Infektion zeigt; Fehlen des betreffenden Genotypus verleiht eine erhöhte „natürliche“ Resistenz gegen tuberkulöse Infektion“. Die erbliche Tuberkulosedisposition ist nach ihnen eine *spezifische*. „Ob der Genotypus Tuberkulosedisposition ein dominantes oder recessives Gen ist und ob es zu diesem Gen multiple Allele gibt, oder ob ihn mehrere Genpaare zusammensetzen (Polymerie), kann mangels entsprechender Unterlagen heute noch nicht entschieden werden“.

Nach MARTIUS, I. BAUER, V. HAECKER u. a. handelt es sich um weit kompliziertere Verhältnisse, als sie den Beispielen mendelnder Krankheitsbereitschaft bei Pflanzen und Tieren zugrunde liegen. Sie sind der Ansicht, daß hier ein ganzer *Komplex von Erbfaktoren* das Schicksal des tuberkulös infizierten Organismus mitbestimmt, ein Komplex, der sich auf die allgemeine celluläre Reaktionsweise, die Widerstandsfähigkeit und Funktionskraft der regionären Lymphdrüsen, die Durchblutungsverhältnisse, also Herz-Gefäßsystem und dessen nervöse Steuerung, auf die Blutdrüsenkonstellation, die biologische Wertigkeit der einzelnen Organe und neben anderem auch auf die cellulären und humoralen spezifischen Abwehrfunktionen erstreckt.

Bei dem heutigen Stand unserer Kenntnisse hat es keinen Sinn, die Berechtigung dieser und anderer Hypothesen zu erörtern. Hoffen wir, daß es der zukünftigen Forschung gelingt, sichere Grundlagen für eine solche Beurteilung zu schaffen.

Literatur.

- AIDELSBURGER, W.: Über den Reinfekt bei Organphthise. Beitr. Klin. Tbk. **61**, 138 (1925).
- ALONS, C. L.: De erfelijke Faktor in de Aetiologie van de Tuberculose. Groningen: Wolters 1928.
- ALTSTAEDT, E.: Immunbiologische Untersuchungen über Tuberkulosedisposition und Immunisierungsmechanismus. Beitr. Klin. Tbk. **39**, 325 (1918).
- AMMON: Die natürliche Auslese beim Menschen. Jena: Gustav Fischer 1893.
- ANDERS: Die Pathogenese der Altersphthise. Verh. dtsch. path. Ges. **1928**, 406.
- ANDVORD: (1) Über die Tuberkulose-Immunität. Tuberculosis **1908**, 10.
— (2) Fortsetzung meiner Studien über Tuberkulose als Generationskrankheit. Beitr. Klin. Tbk. **81**, 668 (1932).
- ARBORELIUS, M.: Klinische Studien über die Tuberkuloseinfektion bei Erwachsenen, besonders mit Hinsicht auf das Vorkommen von Primärinfektionen. Sv. Läk.sällsk. Hdl. **56**, 115 (1930).
- ARNOULD, E.: Le problème de la tuberculose chez les juifs. Rev. Phtisiol. théor. et soc. **15**, 466 (1934).
- ASCHOFF, L.: (1) Zur Frage der Abnahme der Schwindsuchtssterblichkeit. Klin. Wschr. **1922 II**, 1702.
— (2) Über den phthisischen Reinfekt der Lungen. Klin. Wschr. **1929 I**, 1.
- BARTEL, I.: Das Konstitutionsproblem in der Tuberkulosefrage. Beitr. Klin. Tbk. **27**, 40 (1917).
- BAUER, I.: (1) Zur Funktionsprüfung des vegetativen Nervensystems. Dtsch. Arch. klin. Med. **107**, 39 (1912).
— (2) Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. Berlin: Julius Springer 1924.
— (3) Einfluß der Konstitution auf den Ablauf der tuberkulösen Infektion. Handbuch von ENGEL und PIRQUET, Bd. 2, S. 1495. Leipzig: Georg Thieme 1930.
- BAUER, K. H.: Über den Konstitutionsbegriff. Z. Konstit.lehre **8**, 155 (1922).
- BAUMGARTEN, P.: Über Immunität und Disposition besonders mit Bezug auf Tuberkulose. Dtsch. med. Ztg **1902**, Nr 39.
- BAUR, E.: Vererbungslehre, Vorlesung XVIII, S. 370/5, A. Berlin: Gebr. Bornträger 1922.
- BECKMANN u. A. KIRCH: Tuberkulose und Schwangerschaft. Arch. Gynäk. **135**, 438 (1929).
- BEHRING, E. v.: (1) Tuberkuloseentstehung, Tuberkulosebekämpfung und Säuglingsernährung. Beitr. exper. Ther. **1904**, H. 8, 53.
— (2) Tuberkuloseentstehung, Tuberkulosebekämpfung und Säuglingsernährung. Beitr. exper. Ther. **1905**, H. 10.
- BEITZKE, H.: (1) Über die Reinfektion bei der Tuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **56**, 304 (1923).
— (2) Warum beginnt die chronische Lungenschwindsucht in der Spitze? Beitr. Klin. Tbk. **57**, 351 (1924).
— (3) Pathologische Anatomie der Lungentuberkulose im Pubertätsalter. Erg. Tbk.forsch. **3**, 1 (1931).
— (4) Über die Rolle der natürlichen und erworbenen Widerstandskräfte beim Ablauf der Lungentuberkulose. Dtsch. med. Wschr. **1936 I**, 6.
- BENEKE: Die anatomischen Grundlagen der Konstitutionsanomalien des Menschen. Marburg 1878.
- BERGHAUS, W.: Gibt es eine erbliche Tuberkulose-Disposition? Z. Hyg. **117**, 757 (1936).
- BERGMANN, v.: Die vegetativ Stigmatisierten. Med. Klin. **1928 I**, 844.
- BERNARD, L.: Tuberculose et hérédité. Presse méd. **24**, März **1928**, No 24, 369.
- DEBRÉ R. et M. LELONG: Résultats de la prophylaxie antituberculeuse chez le petit enfant par la séparation d'avec les parents tuberculeux. Bull. Acad. Méd. Paris **93**, 299 (1925).

- BESTA, B. u. L. LENNEBERG: Tuberkulose-Immunsierungsversuche an Mäusen. *Z. Hyg.* **117**, 7 (1935).
- BIELING, R.: Gestaltungsfaktoren der Tuberkulose. Vortrag in Kreuznach. *Verh.ber. dtsh. Tbk.tagg 1935*, 501.
- BIELING u. SCHWARTZ: Über Immunitäts-Phänomene bei experimenteller Tuberkulose. *Verh. dtsh. path. Ges.* **1930**.
- BIEMANN, F.: Tuberkulose und Ehegatten. *Beitr. Klin. Tbk.* **63**, 1 (1926).
- BLUMENBERG, W.: Die Tuberkulose des Menschen in den verschiedenen Lebensaltern auf Grund anatomischer Untersuchungen. *Beitr. Klin. Tbk.* **62**, 532, 711; **63**, 13 (1926).
- BORCHARDT: (1) Die Störung der Reaktionsfähigkeit der Gewebe als biologisches Prinzip abwegiger Körperverfassung bei der Tuberkulose. *Dtsch. med. Wschr.* **1921 II**, 1159.
— (2) Klinische Konstitutionslehre, 2. Aufl. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1930.
- BORREL: Pneumonie et tuberculose chez les troupes noires. *Ann. Inst. Pasteur* **34**, 105 (1920).
- BRAEUNING: Beitrag zur Frage der exogenen Reinfektion bei Tuberkulose. *Beitr. Klin. Tbk.* **55**, 127 (1923).
- u. M. NEUMANN: Das Schicksal der Kinder, die mit einem offentuberkulösen Verwandten die Wohnung teilen und seine Beeinflussung durch den Arzt. *Z. Tbk.* **53**, 385 (1929).
- BREHMER, H.: Die Ätiologie der chronischen Lungenschwindsucht vom Standpunkt der klinischen Erfahrung. Berlin: August Hirschwald 1885.
- BRUGSCH, TH.: (1) Konstitution und Infektion. *Berl. klin. Wschr.* **1918 I**, 517.
— (2) Konstitutionslehre. *Z. ärztl. Fortbildg* **1934**, 61, 89, 125, 154.
- BUFALINI, E.: Sulla ereditarietà della varietà anatomo-clinica della tubercolosi polmonare. *Riv. Pat. e Clin. Tbc.* **3**, No 8 (1929).
- BUISSON: *Ann. Hyg. et Méd. colon.* **6**, 535 (1903).
- BUSHNELL: A study in the epidemiology of tuberculosis. New York: W. Wood 1922.
- CALMETTE, A.: (1) Enquête sur l'épidémiologie de la tuberculose dans les colonies francaises. *Ann. Inst. Pasteur* **26**, 497 (1912).
— (2) Rôle de l'hérédité dans l'infection tuberculeuse. *Z. Tbk.* **21**, 46 (1913).
— (3) L'infection bacillaire et la tuberculose. Paris: Masson & Co. 1928.
- CARVALHO, A. DE: Sind die im Auswurf von Phthisikern ausgeschiedenen Tuberkelbacillen von gleich hoher Virulenz? *Z. Hyg.* **114**, 106 (1932).
- COERPER, C.: (1) Konstitution und Tuberkulose. *Z. Tbk.* **43**, H. 6, 169 (1925).
— (2) Sozialhygienische Diagnose. *Beitr. Klin. Tbk.* **67**, 79 (1927).
- COHNHEIM, I.: Die Tuberkulose vom Standpunkt der Infektionslehre. Leipzig: Edelman 1879.
- COMBY, J.: *Arch. Méd. Enf.* **5**, 1 (1902).
- CORNET: Die Tuberkulose. Wien: Alfred Hölder 1907.
- CUMMINS, LYLE: (1) *Internat. J. publ. Health* **1920**, 137.
— (2) Report of the Tuberculosis-Research-Committee. *Publ. South Afric. Inst. Med. Res.* **5**, Nr 30 (1932).
- CURSCHMANN, C. TH.: Über die Bedeutung der erblichen Belastung für den Verlauf der Lungentuberkulose. *Beitr. Klin. Tbk.* **4**, Suppl., 25 (1913).
- CZERNY: Exsudative Diathese, Skrofulose und Tuberkulose. *Naturforsch.tagg Salzburg* 1909.
- DARWIN, C.: Über die Entstehung der Arten im Tier- und Pflanzenreich durch natürliche Züchtung von H. G. BRONN, 8. Aufl. Stuttgart 1899.
- DEBRÉ et LAPLANE: Le nourrisson issu de parents tuberculeux. *Nourrisson* **10**, 249 (1922).
- DEYCKE: *Beitr. Klin. Tbk.* **4**, Suppl., 60.
- DIEHL, K.: (1) Schwangerschaft, Menstruation und Tuberkulose. *Jber. Tbk.forsch.* **1928**, 330.
— (2) Die Bedeutung von Vererbung und Konstitution für die Tuberkulose. *Erg. Tbk.forsch.* **3** (1931).
— (3) Tuberkulose und Individualität. *Zbl. inn. Med.* **55**, Nr 1 (1934).
— (4) Erkrankungen der Atmungsorgane und die Tuberkulose unter dem Gesichtspunkt der Vererblichkeit. Jena: Gustav Fischer 1935.
- DIEHL u. VON VERSCHUER: Zwillings-tuberkulose, Zwillingsforschung und erbliche Tuberkulosedisposition. Jena: Gustav Fischer 1933.
- DORN, F.: Rassenpflege und Tuberkulose. *Dtsch. Tbkbl.* **8**, H. 3 (1934).

- DOYER: Tuberkulose en erfelijkheid. Groningen: Wolters 1920.
- DROLET, G. J.: The inheritance factor in tuberculosis. Amer. Rev. Tbc. **10**, 280 (1924/25).
- ECKSTEIN, E.: Zum Problem der Bedeutung der Erbanlagen für die Tuberkulose des Menschen. Münch. med. Wschr. **1935 II**, 1698.
- EDEL, W.: Über den Locus minoris resistentiae hereditarius der Lungen bei chronischer Tuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **50**, 167 (1922).
- EICHWALD, K.: Konstitutionelle Anomalien bei Tuberkulose. Z. Tbk. **34**, 17 (1921).
- EISENSTÄEDT, K.: Gibt es äußere Kennzeichen einer phthisischen Konstitution? Z. Tbk. **55**, 27 (1930).
- ELIASBERG, H.: Die Abhängigkeit des Tuberkuloseverlaufs beim Kinde von den Infektionsbedingungen, der hereditären Belastung und der Lokalisation der Tuberkulose. Jb. Kinderheilk. **89**, 77 (1919).
- ENGEL, ST.: (1) Über die Heilbarkeit der Tuberkulose und über die therapeutische Verwendbarkeit des Tuberkulins im Kindesalter. Beitr. Klin. Tbk. **7**, 215 (1907).
 — (2) Tuberkulosegefährdete Kinder. Dtsch. med. Wschr. **1926 II**, 1606.
 — u. SEGALL: Die Altersdisposition. Handbuch von ENGEL und PIRQUET, Bd. 1, S. 282. Leipzig: Georg Thieme 1930.
- Englische Tuberkulosekommission: Human and animal tuberculosis. Final Report, Part 1. London: Darling and son 1911.
- EPSTEIN, D.: Tuberkulose und endokrines System. Z. Tbk. **72**, 383 (1935).
- FERGUSON: Canad. Med. Assoc. J. **12**, 381 (1922). — Trans. nat. Assoc. Prev. Tbc. Lond. **14**, 5 (1928).
- FLEMING and MILLER: Brit. med. J. **1900 I**, 1014.
- FLORSCHÜTZ, G.: Allgemeine Lebensversicherungsmedizin. Berlin: Mittler & Sohn 1914.
- FLÜGGE, C.: Die Verbreitungsweise und Bekämpfung der Tuberkulose. Leipzig: Veit & Co. 1908.
- FRISCH: Über Schwangerschaftsunterbrechung wegen Lungentuberkulose. Wien. klin. Wschr. **1930 II**, 861.
- GALTON, FR.: Natural inheritance. London: Macmillan 1889.
- GHON, A.: (1) Der primäre Lungenherd bei der Tuberkulose der Kinder. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1912.
 — (2) Über Sitz, Größe und Form des primären Lungenherdes bei der Säuglings- und Kindertuberkulose. Virchows Arch. **254**, 734 (1925).
- GÖTZL: Statistik der Kindertuberkulose. Handbuch von ENGEL u. PIRQUET, Bd. 2, S. 1317.
- GOTTSTEIN, A.: (1) Allgemeine Epidemiologie. Bibliographie der Sozialwissenschaften. Leipzig: G. H. Wigand 1897.
 — (2) Allgemeine Epidemiologie der Tuberkulose. Berlin: Julius Springer 1931.
 — (3) Die soziale Bedeutung der Kindertuberkulose. Handbuch von ENGEL u. PIRQUET, Bd. 2, S. 1346.
- GOVAERTS, A.: The hereditary factor in the etiology of tuberculosis. Amer. Rev. Tbc. **6**, 547 (1922).
- GRAEFF, S.: Über die neueren Anschauungen zur pathologischen Anatomie der Lungenschwindsucht des Erwachsenen. Klin. Wschr. **1928 II**, 2428.
- GRIFFITH, A. STANLEY: Atypical tubercle bacilli in human and animal tuberculosis with special reference to those occurring in lupus. Tubercle, Sept. **1924**.
- GROTJAHN, A.: Leitsätze zur sozialen und generativen Hygiene, 2. Aufl. Karlsruhe 1922.
- GSELL, O. u. E. UEHLINGER: (1) Tuberkulöser Morbus ADDISON. Stellung der Nebennierentuberkulose im Ablauf der tuberkulösen Infektion. Beitr. Klin. Tbk. **83**, 121 (1933).
 — (2) Gehirntuberkulose und ihre Stellung im Ablauf der hämatogenen Tuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **87**, 169 (1935).
- GÜNTHER, H.: Die Grundlagen der biologischen Konstitutionslehre. Leipzig: Georg Thieme 1922.
- GUÉRIN: Votr. 9. internat. Tbk.konf. Brüssel **1910**.
- GUNDEL, M.: Die Ursachen des Rückganges der Tuberkulosesterblichkeit und die moderne Tuberkulosebekämpfung. Erg. Hyg. **13** (1932).
- GUTMANN, M. J.: Zur Morbidität der Juden. Die Tuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **64**, 106 (1926).
- GWERDER, J.: Die Tuberkulosesterblichkeit unter der einheimischen Bevölkerung von Davos. Beitr. Klin. Tbk. **25**, 61 (1912).

- HAAG, F. E.: Die Tuberkulose als Volkskrankheit. Münch. med. Wschr. **1935 II**, 1389.
- HAECKER, V.: Vererbungsgeschichtliche Probleme der sozialen und Rassenhygiene. Handbuch der sozialen Hygiene von GOTTSTEIN, SCHLOSSMANN und TELECKY, Bd. I, S. 182. Berlin: Julius Springer 1925.
- HAEGLER: Über die Faktoren der Widerstandsfähigkeit. Basel 1896.
- HAGEN, W.: Zur Disposition für Erkrankung an Tuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **58**, 481 (1924).
- HAGER, E.: Trauma und Tuberkulose. Zbl. Tbk.forsch. **42**, 289 (1935).
- HAMBURGER, F. u. DIETL: Die Tuberkulose des Kindesalters. Leipzig u. Wien: Franz Deuticke 1932.
- HAMBURGER u. SLUKA: Beitrag zur Kenntnis der Tuberkulose im Kindesalter. Jb. Kinderheilk. **62** (1918).
- HAMEL: Die Ursachen des Rückganges der Tuberkulosesterblichkeit in den Kulturländern. Beitr. Klin. Tbk. **75**, 135 (1930).
- HANSEN, K.: Lungentuberkulose und Schwangerschaft. Erg. Tbk.forsch. **3**, 223 (1931). Vgl. auch Verh.ber. Vortr. Kreuznach **1935**, 624.
- HANSEN, KLAUS: Die Tuberkulose in Norwegen. Vortr. internat. Hyg.kongr. Paris **1900**.
- HARBITZ: Untersuchungen über die Häufigkeit, Lokalisation usw. der Tuberkulose. Christiania 1905.
- HART, C.: (1) Die anatomischen Grundlagen der Disposition der Lungen zu tuberkulöser Erkrankung. Erg. Path. **14 I**, 337 (1910).
— (2) Konstitution und Disposition. Erg. Path. **20** (1922).
- HECKSCHER, H.: Über die Primärinfektion und die Lungenschwindsucht bei Erwachsenen. Acta tbc. scand. (Københ.) **5**, 297 (1931).
- HEDRÉN, G.: Pathologische Anatomie und Infektionsweise der Tuberkulose der Kinder, besonders der Säuglinge. Z. Hyg. **73**, 273 (1913).
- HEIMBECK: Über Infektion und Vakzination bei Tuberkulose. Med. Klin. **1933 II**, 1731.
- HEINEMANN: Med. Überseehefte **1**, Nr 1 (1914, April).
- HERSCH, L.: L'inégalité devant la mort, Paris 1920. Rev. Econom. politique **1920**, No 3/4.
- HIS, W.: Geschichtliches und Diathesen in der inneren Medizin. Verh. 28. dtsh. Kongr. inn. Med. Wiesbaden **1911**, 15.
- HOLLÓ: Tuberkulose und Lebensalter. Zbl. Tbk.forsch. **38**, 161, 321 (1933).
- HUBER: Zur Disposition für Erkrankung an Tuberkulose, nebst Beitrag zur Häufigkeit der tuberkulösen Belastung und der Lungenblutungen. Beitr. Klin. Tbk. **72**, 147 (1929).
- HÜBSCHMANN, P.: Pathologische Anatomie der Tuberkulose. Berlin: Julius Springer 1928.
- HUEPPE, F.: Handbuch der Hygiene, S. 28 f. Berlin: August Hirschwald 1899.
- ICKERT: (1) Staublunge und Staublungentuberkulose, S. 46. Berlin: Julius Springer 1928.
— (2) Die Beeinflussung größerer Bevölkerungsgruppen durch den Tuberkelbacillus. Beitr. Klin. Tbk. **70**, 316 (1928).
— (3) Körpertyp und Tuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **72**, 774 (1929).
— (4) Die Tuberkulose in ihrer sozialen Bedingtheit. Erg. Tbk.forsch. **1930**.
— u. BENZE: Stammbäume mit Tuberkulösen. Tbk.bibl. **1933**.
- JASCHKE, R. TH.: Einiges über die Bedeutung der Konstitution für die praktische Gynäkologie. Med. Klin. **1918 II**, 1027.
- KALBFLEISCH, H.: Über die pathologische Anatomie der Alterstuberkulose. Erg. Tbk.forsch. **4** (1932).
- KALLÓS: Tuberkulose und Konstitution. Z. Konstit.lehre **15**, 35 (1931).
— u. J. KENTZLER: Tuberkulose und innere Sekretion. Beitr. Klin. Tbk. **79**, 584 (1932).
- KAYSER-PETERSEN, I. E.: (1) Die Klinik der Alterstuberkulose. Erg. Tbk.forsch. **4** (1932).
— — (2) Die Bedeutung der Superinfektion für das tuberkulöse Geschehen beim Menschen. Vortr. Kreuznach Verh.ber. dtsh. Tbk.tagg **1935**, 582.
- KERSTEN, H. E.: Die Tuberkulose im Kaiser-Wilhelms-Land (Deutsch-Neu-Guinea). Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **19**, 101 (1915).
- KLARE, K.: (1) Über die Beziehungen zwischen Konstitution und kindlicher Tuberkulose. Z. ärztl. Fortbildg **30**, 430 (1933).
— (2) Konstitution und Tuberkulose im Kindesalter. Leipzig: Georg Thieme 1935.
- KLEINE, F. K.: Beobachtungen über Tuberkulose unter den Eingeborenen im Inneren Afrikas. Dtsch. med. Wschr. **1930 I**, 130.

- 188 BRUNO LANGE: Individuelle natürliche Widerstandsfähigkeit als Gestaltungsfaktor
- KLEINSCHMIDT: (1) Das Kind und die Abwehrkraft gegen Tuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **59**, 499 (1924).
- (2) Beziehungen zwischen Infektion und Erkrankung. Handbuch der Tuberkulose-Fürsorge von BLÜMEL. München 1926.
- (3) Tuberkulose und Konstitution. Dtsch. Tbk.bl. **8**, H. 9, 153 (1934).
- KOCH, R.: (1) Verh. Kongr. inn. Med., 1. Tagg, Wiesbaden 1882, 73.
- (2) Die Ätiologie der Tuberkulose. Mitt. ksl. Gesdh.amt **2** (1884).
- (3) Fortsetzung der Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose. Dtsch. med. Wschr. **1891 I**, Nr. 3.
- W. SCHÜTZ, F. NEUFELD u. H. MIESSNER: Über die Immunisierung von Rindern gegen Tuberkulose. Z. Hyg. **51**, 300 (1905).
- KÖLSCH: Berufsmorbidität und -mortalität. Handbuch der sozialen Hygiene von GOTTSSTEIN, SCHLOSSMANN u. TELEKY, Bd. 2, S. 203. Berlin: Julius Springer 1926.
- KOPP, K.: Zur Frage des Bevölkerungsrückganges in Neupommern. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **17**, 729 (1913).
- KORANYI: Lungenschwindsucht. EULENBURGS Enzyklopädie, Bd. 12, S. 262. 1887.
- KRAUS, FR.: (1) Korrelative Vegetationsstörungen und Tuberkulose. Z. Tbk. **19**, 417 (1913).
- (2) Allgemeine und spezielle Pathologie der Person. Klinische Syzygiologie, Allg. Teil, S. 106. Leipzig 1919.
- KRETSCHMER, E.: Körperbau und Charakter. Berlin: Julius Springer 1931.
- KREUSER, F.: Über Verbreitung und Heilungsaussichten der Tuberkulose bei Kindern bis zu 4 Jahren. Beitr. Klin. Tbk. **58**, 500 (1924).
- KÜLZ, L.: Die Eigenarten der Südseetuberkulose in Ausbreitung und klinischem Verlauf. Beitr. Klin. Tbk. **44**, 48 (1920).
- LAENNEC: Traité de l'auscultation médiante édit de la Faculté, p. 425. Paris 1879.
- LANDOUZY, L.: La prédisposition à la tuberculose. Ber. 9. internat. Tbk.konf. Brüssel **1910**, 24.
- LANGE, B.: (1) Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Immunität gegen tuberkulöse Superinfektion, 1. u. 2. Mitt. Z. Hyg. **110**, 187, 197 (1929).
- (2) Zur Frage der Virulenz der bei menschlicher und tierischer Tuberkulose vorkommenden Tuberkelbacillen. Z. Tbk. **57**, 129 (1930).
- (3) Tierexperimentelle Untersuchungen über die Bedeutung von Infektionsdosis, natürlicher Resistenz und erworbener Immunität für Entstehung und Verlauf der Tuberkulose. Z. Tbk. **61**, 44, 97 (1931).
- (4) Sind Kranke mit geschlossener Tuberkulose von Offentuberkulösen in den Heilstätten zu trennen? Beitr. Klin. Tbk. **78**, 366 (1931).
- (5) The rôle played by bovine tubercle bacilli in human tuberculosis. Brit. med. J. **1932**, 503.
- (6) Die Epidemiologie der Tuberkulose. Zbl. Bakter. I Orig. **127**, 25* (1932).
- (7) Die Bedeutung von Erbfaktoren für Entstehung und Verlauf der Tuberkulose. Z. Tbk. **72**, 241 (1935).
- u. LYDTIN: 3. Mitt. Z. Hyg. **110**, 209 (1929).
- LANGE, M.: Der primäre Lungenherd bei der Tuberkulose der Kinder. Z. Tbk. **38**, 734 (1923).
- LANGER, H.: (1) Die Prognose der Säuglingstuberkulose. Münch. med. Wschr. **1923 I**, 76.
- (2) Das Schicksal von Säuglingen und Kleinkindern in den Familien Offentuberkulöser. Beitr. Klin. Tbk. **59**, 408 (1924).
- LENZ, F.: (1) Erbliche Konstitutionsanomalien in Grundriß der menschlichen Erblichkeitslehre und Rassenhygiene von E. BAUR, E. FISCHER und F. LENZ, 4. Aufl., Bd. 1. München: J. F. Lehmann 1932.
- (2) Die Auslese beim Menschen. Bd. 2.
- LOEFFLER, F.: Erblichkeit, Disposition und Immunität der Tuberkulose. Ber. Kongr. Bekämpfg Tbk. als Volkskrkh. **1899**, 202.
- LÖHLEIN: Beiträge zur Pathologie der Eingeborenen von Kamerun. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **16**, Beih., 643.
- LOESCHKE: Die Lungenspitzen disposition. Erg. Tbk.forsch. **2** (1931).
- LÖWENSTEIN, E.: Vorlesungen über Tuberkulose. Jena: Gustav Fischer 1920.

- LUBARSCH, O.: Beiträge zur Pathologie der Tuberkulose. *Virchows Arch.* **213**, 417 (1913).
- LURIE, M. B.: A correlation between the histological changes and the fate of living tubercle bacilli in the organs of reinfected rabbits. *J. of exper. Med.* **57**, 181 (1933).
- LYDTIN, K.: (1) Über Tuberkulosen mit starker perifokaler Entzündung bei Erwachsenen. *Z. Tbk.* **45**, 273 (1926).
- (2) Zur Stadienlehre RANKEs. *Z. Tbk.* **51**, 23 (1928).
- (3) Klinische Untersuchungen über die Art der Entwicklung der Lungentuberkulose. *Z. Tbk.* **49**, 1 (1928).
- (4) Immunität und Schutzimpfung bei Tuberkulose. *Klin. Wschr.* **1930 II**, 2281.
- MANTEUFEL, P.: Vorarbeiten für eine Bekämpfung der Tuberkulose im Schutzgebiet Deutsch-Ostafrika. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **18**, 711 (1914).
- MARFAN: *Arch. gén. Méd.* **1885**, **1886**.
- MARTIUS, FR.: (1) Krankheitsanlage und Vererbung. Leipzig u. Wien 1905.
- (2) Konstitution und Vererbung. *Enzyklopädie der klinischen Medizin*. Berlin: Julius Springer 1914.
- (3) Disposition und individuelle Prophylaxe. *Handbuch der Tuberkulose* von BRAUER, SCHRÖDER, BLUMENFELD, 2. Aufl., Bd. 1, S. 425. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1923.
- MATHES, P.: Über den Konstitutionsbegriff und über konstitutionelle Menstruationsstörungen. *Z. angew. Anat.* **6**, 333 (1920).
- MAYER, A.: Genitaltuberkulose des Weibes und Konstitution. *Beitr. Tbk. Klin.* **63**, 874 (1926).
- A. E.: Beitrag zur Lehre von der Vererbung eines Locus minoris resistentiae bei der Lungentuberkulose. *Z. Tbk.* **29**, 257 (1918).
- M.: Die Tuberkulose in den Tropen. Hamburg 1911.
- MEINICKE, E.: Die Bedeutung der Vererbung und Konstitution für das Tuberkuloseproblem. *Beitr. Tbk. Klin.* **56**, 159 (1923).
- METSCHNIKOFF, EL., ET. BURNET et L. TARRASEVITSCH: Recherches sur l'épidémiologie de la tuberculose dans les steppes des Kalmouks. *Ann. Inst. Pasteur* **25**, 785 (1911).
- MOELLERS, B.: Tuberkulosestatistik. *Handbuch der Tuberkulosefürsorge* von K. H. BLÜMEL. München: J. F. Lehmann 1926.
- MORAWITZ: Über Krankheitsursachen. *Münch. med. Wschr.* **1926 II**, 1961.
- MORO: Beziehungen des Lymphatismus zur Skrophulose. *Dtsch. med. Wschr.* **1909 I**, 788.
- MOSNY, E.: (1) La famille des tuberculeux. *Ann. Hyg. publ. et Méd. lég.* **1902**.
- (2) Etudes sur les origines de la tuberculose; Tuberculose et hérédité. *Revue de la Tbc.* **1898**, 297; **1899**, 1; **1901**, 301, 409.
- MÜLLER, F. v.: Tuberkulose und Konstitution. *Münch. med. Wschr.* **1922 I**, 379.
- O.: Zur Frage der additionellen Tuberkuloseinfektionen im Alter des Erwachsenen. *Ther. Gegenw.*, Febr. **1921**.
- MÜNTER, H.: Lungentuberkulose und Erblichkeit. *Beitr. Tbk. Klin.* **76**, 257 (1930). — *Med. Welt* **1931**, 1233, 1273.
- MUNK, FR.: Lymphatismus und Tuberkulose. *Med. Klin.* **1927 I**, Beih., 121.
- NAEGELI, O.: (1) Über Häufigkeit, Lokalisation und Ausheilung der Tuberkulose, nach 500 Sektionen des Zürcher pathologischen Instituts. *Virchows Arch.* **160**, 426 (1900).
- (2) Die Konstitutionslehre in ihrer Anwendung auf die Entstehung und die Weiterentwicklung der Tuberkulose. *Münch. med. Wschr.* **1927 I**, 621.
- NÈGRE et VALTIS: Sur l'affaiblissement de la virulence du bacille tuberculeux par réensemencements précoces. *Ann. Inst. Pasteur* **48**, 710 (1932).
- NEISSER u. BRAEUNING: Über Lungentuberkulosoid. *Berl. klin. Wschr.* **1910 I**, 715.
- NEUER, J. u. P. FELDWEIG: Körperbau und Lungenphthise. *Z. Konstit.lehre* **13**, 88 (1927).
- NEUFELD, F.: (1) Über Immunität gegen Tuberkulose. *Z. Tbk.* **34**, 312 (1921).
- (2) Lamar lectures **21**, 10 (1926).
- (3) Allergie und Tuberkulose vom Standpunkt der experimentellen Forschung. *Beitr. Tbk. Klin.* **70**, 280 (1928).
- NEUMANN, W.: Tuberkulose und Konstitution. *Wien. klin. Wschr.* **1930 I**, 47.
- NIEBERLE, K.: Die Tuberkulose der Haustiere. *Zbl. Bakter. I Orig.* **127**, 49* (1932).
- NOBÉCOURT: Pubertät und Lungentuberkulose. *Progrès méd.* **56**, 351.
- OPIE, E.: The epidemiology of tuberculosis of negros. *Bull. Union contre Tbc.* **8**, No 3 (1931).

- OPIE, E. and MCPHEDRAN: Studies on tuberculosis. Amer. J. Hyg. **22**, 539, 565, 644.
- OPITZ u. SHERIFF: Ist die klinische Form der Tuberkulose von der Virulenz der Bacillen abhängig? Mschr. Kinderheilk. **37**, 384, 413 (1927).
- ORTH, J.: Drei Vorträge über Tuberkulose, S. 23. Berlin: August Hirschwald 1913.
- PAGEL, W.: Der Beginn der Lungentuberkulose und die RANKESche Stadienlehre. Klin. Wschr. **1930 I**, 51.
- PALTAUF, A.: Über die Beziehungen der Thymus zum plötzlichen Tod. Wien. klin. Wschr. **1889 II** Nr. 46; **1890 I** Nr. 9.
- PEARL, R.: (1) The relative influence of the constitutional factor in the etiology of tuberculosis. Amer. Rev. Tbk. **1920**, Nr 9, 688.
— (2) The age of death of the parents of the tuberculous and the cancerous. Amer. Hyg. **1923**, Nr 3, 71.
- PEARSON, K.: Tuberculosis, Heredity and Environment. London 1912.
- PEIPER, O.: (1) Die v. PIRQUETSche cutane Tuberkulinreaktion bei den Farbigen Deutsch-Ostafrikas. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **15**, Beih. 2 (1911).
— (2) Die Ausbreitung der Tuberkulose in Deutsch-Ostafrika. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **16**, 431 (1912).
- PEISER, J.: Über die Körperentwicklung von Kindern, die später an Tuberkulose erkrankt sind. Jb. Kinderheilk. **139**, 124 (1933).
- PELLER, L. u. M. BETTELHEIM: Über die Nachkommen Tuberkulöser. Z. Konstit.lehre **18**, 1 (1933).
- PENDE, N.: Die italienische Konstitutionsforschung. Erg. Med. **10** (1927).
- PETRUSCHKY, J.: Die Behandlung der Tuberkulose nach KOCH. Dtsch. med. Wschr. **1897 I**, 620.
- PFAUNDLER, M.: Über Wesen und Behandlung der Diathesen im Kindesalter. Verh. 28. Congr. inn. Med. **1911**, 36.
- PIRQUET, C.: (1) Allergie. Berlin: Julius Springer 1910.
— (2): Allergie des Lebensalters. Wien. klin. Wschr. **1929 I**, 65.
- PLANNER-WILDINGHOF: Tuberkuloseepidemie in Sibirien. Beitr. Tbk. Klin. **47**, 212 (1921).
- PUHL, A.: Über phthisische Primär- und Reinfektion in der Lunge. Beitr. Tbk. Klin. **52**, 116 (1922).
- RANKE, K. E.: Ausgewählte Schriften zur Tuberkulosepathologie von W. und M. PAGEL. Berlin: Julius Springer 1928.
- REDEKER: (1) Zur Kriegsepidemiologie der Tuberkulose. Z. Tbk. **37**, 89 (1923).
— (2) Endogene oder exogene Reinfektion bei der Tuberkulose. Dtsch. med. Wschr. **1924 I**, 204.
— (3) Über die infraclaviculären Infiltrate, ihre Entwicklungsform und ihre Stellung zur Pubertätsphthise und zum Phthiseogeneseproblem. Beitr. Tbk. Klin. **63**, 574 (1926).
— (4) Die Epidemiologie der perifokalen Entzündung und ihre Bedeutung für die Fürsorgearbeit. Beitr. Tbk. Klin. **65**, 361 (1927).
— (5) Allergie und Tuberkulose. Beitr. Tbk. Klin. **70**, 259 (1928).
— (5) Die Lungentuberkulose im Pubertätsalter. Erg. Tbk. forsch. **3** (1931).
— (7) Tuberkulosevererbung und Eugenik. Z. Tbk. **62**, 25 (1931).
- REHBERG: Lungentuberkulose und Lungenentzündung. Beitr. Tbk. Klin. **71**, 640 (1929).
- REIBMAYR, A.: Die Ehe Tuberkulöser und ihre Folgen. Leipzig u. Wien 1894.
- REICHE, F.: (1) Die Bedeutung der erblichen Belastung bei der Lungenschwindsucht. Z. Tbk. **1**, 302 (1900).
— (2) Über Umfang und Bedeutung der elterlichen Belastung bei der Lungenschwindsucht. Münch. med. Wschr. **1911 II**, 2003.
- RIFFEL: (1) Die Erblichkeit der Schwindsucht und tuberkulösen Prozesse. Karlsruhe 1890.
— (2) Mitteilungen über die Erblichkeit und Infektiosität der Lungenschwindsucht. Braunschweig: Bruhn 1892.
— (3) Weitere pathogenetische Studien über Schwindsucht und Krebs und einige andere Krankheiten. Frankfurt a. M.: Joh. Alt 1901.
- RITTER, J.: Disposition und Exposition. Beitr. Tbk. Klin. **46**, 55 (1920).
- ROEMER, P.: (1) Spezifische Überempfindlichkeit und Tuberkuloseimmunität. Beitr. Tbk. Klin. **11**, 79 (1908).
— (2) Tuberkuloseimmunität, Phthisiogenese und praktische Schwindsuchtsbekämpfung. Beitr. Tbk. Klin. **17**, 383 (1910).

- ROKITANSKY, C.: Handbuch der allgemeinen pathologischen Anatomie. Wien 1846.
- ROLOFF u. PAGEL: Zur Virulenz der Tuberkelbacillen bei der Lungentuberkulose. Beitr. Tbk. Klin. **72**, 685 (1929).
- ROMBERG, v.: Referat über die Entwicklung der Lungentuberkulose. Verh. dtsch. path. Ges. Wien **1929**, 124.
- ROSENFELD, Die Änderungen der Tuberkulosehäufigkeit Österreichs durch den Krieg. Wien 1920.
- SAEGLER, E.: Beitrag zur Frage der Beziehungen zwischen Tuberkulose und Lebensalter. Z. Tbk. **71**, 285 (1934).
- SALECKER: Die Verbreitung der Tuberkulose auf den Marianen. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **19**, 369 (1915).
- SALTYKOW, G.: (1) Konstitution und pathologische Anatomie. Virchows Arch. **272**, 442 (1929).
- (2) Tuberkulose und Konstitution. Verh. path. Ges. Wien **1929**, 133.
- SANARELLI, G.: Le rôle de l'hérédité dans la tuberculose. Rev. Phtisiol. méd.-soc. **1930**, No 5.
- SATKE, O.: Die konstitutionelle Disposition zur Tuberkulose. Z. Konstit.lehre **15**, 544 (1931).
- SCHALLMEYER, W.: Vererbung und Auslese in ihrer soziologischen und politischen Bedeutung. Jena 1920.
- SHEEL, O.: (1) Note sur les rapports entre la primo-infection et les manifestations cliniques de la tuberculose. Ann. Inst. Pasteur **43**, 394 (1929).
- (2) La tuberculose parmi les étudiants en médecine à Oslo et sa prévention par la vaccination au BCG. Revue de la Tbc., V. s. **1**, No 5, 529 (1935).
- SCHERER, A.: (1) Beitrag zur Kenntnis der Beziehungen zwischen den Lebensvorgängen des Weibes und Tuberkulose. Beitr. Tbk. Klin. **49**, 7 (1922).
- (2) Tuberkulose und Schwangerschaft. Beitr. Tbk. Klin. **56**, 234 (1923).
- SCHLACK, H.: Zur Frage der sog. epituberkulösen Infiltration der Lungen. Beitr. Tbk. Klin. **63**, 275 (1926).
- SCHJERNING, v.: Die Lungentuberkulose in der Armee. Veröff. Mil.san.wes. H. 14. Berlin: August Hirschwald 1899.
- SCHLÜTER, R.: Die Anlage zur Tuberkulose. Leipzig u. Wien: Franz Deuticke 1905.
- SCHMINCKE, A.: Gestaltungsfaktoren auf den Ablauf der menschlichen Tuberkulose. Verh.-ber. Vortr. dtsch. Tbk.tagg Kreuznach **1935**, 527.
- SCHREMPF, K.: Tuberkulosefürsorge und Vererbungsforschung. Z. Gesdh.verw. u. Gesdh.fürs. **6**, 1, 25 (1935).
- SCHUBERTH, K.: Über den Einfluß der erblichen Belastung auf die Pathogenese der Tuberkulose. Z. Tbk. **68**, 62 (1933).
- SCHÜLER, W.: Über Körperbau und Tuberkulose. Z. Tbk. **71**, 292 (1934).
- SCHÜRMAN, P.: Der Primärkomplex RANKEs unter den anatomischen Erscheinungsformen der Tuberkulose. Virchows Arch. **260**, 664 (1926).
- SCHULTZE-RHONHOF: Lungentuberkulose und Schwangerschaft. Arch. Gynäk. **128**, 563 (1926).
- u. K. HANSEN: Lungentuberkulose und Schwangerschaft. Erg. Tbk.forsch. **3**, 223 (1931).
- SEIFFERT, E.: Die Tuberkulosebekämpfung vom rassenhygienischen Standpunkt. Tbk.-fürs.bl. (Berl.), Sept. **1933**, 73.
- SERGENT, E.: Les réveils de la tuberculose pulmonaire chez l'adulte. Paris: Masson & Co. 1933.
- SIMON: Siehe SIMON und REDEKER.
- -REDEKER: Praktisches Lehrbuch der Kindertuberkulose. 2. Aufl. Leipzig: Curt Kabitzsch 1930.
- SORGO, J.: Konstitution und Lungenschwindsucht. Wien. med. Wschr. **1923 II**, 2042.
- SQUIRE: Vortr. roy. med. a. chir. Soc., 11. Dez. **1895**. Presse méd. **1895**, 18.
- STEFKO, W.: Beitrag zur Frage nach der Konstitution der Tuberkulösen auf Grund der anatomisch-anthropologischen Angaben. Z. Konstit.lehre **13**, 139 (1927).
- STEVENSON, T. H. C.: The incidence of mortality upon the rich and poor districts of Paris and London. London 1921. J. roy. stat. Soc. **84**.
- STILLER, B.: (1) Die asthenische Konstitutionskrankheit. Stuttgart: Ferdinand Enke 1907.
- (2) Die asthenische Konstitution. Z. angew. Anat. **6**, 48 (1920).
- STRAUS, J.: La tuberculose et son bacille. Paris: Rueff 1895.

- TANDLER, J.: Z. angew. Anat. 1, 11 (1913).
- TAUBERT, R.: Über Alterstuberkulose. Münch. med. Wschr. 1925 I, 798.
- TELEKY, L.: (1) Die Sterblichkeit an Tuberkulose in Österreich (1873—1904). Wien. klin. Wschr. 1906 II, 1164.
- (2) Vorlesungen über soziale Medizin. Jena 1914.
- (3) Zur Epidemiologie der Tuberkulose. Dtsch. med. Wschr. 1919 I, 400.
- THOMAS, E.: Zur Frage der erworbenen und vererbten Tuberkuloseimmunität. Dtsch. med. Wschr. 1922 I, 895.
- TURBAN: (1) Beiträge zur Kenntnis der Lungentuberkulose, S. 146. Wiesbaden 1899.
- (2) Die Vererbung des Locus minoris resistentiae bei der Lungentuberkulose. Z. Tbk. 1, 30, 123 (1900).
- VILLEMEN, J. A.: Études sur la tuberculose. Paris 1868.
- VOLLAND: Die Entstehung, Behandlung und Heilung der Lungentuberkulose. Tübingen 1898.
- WASSERMANN, M.: Wien. med. Presse 1904, Nr 43.
- WEINBERG, W.: (1) Die Beziehungen zwischen der Tuberkulose und Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett. Beitr. Tbk. Klin. 5, 259 (1906).
- (2) Lungenschwindsucht beider Ehegatten. Beitr. Tbk. Klin. 5, 365 (1906).
- (3) Die familiäre Belastung der Tuberkulösen und ihre Beziehungen zur Infektion und Vererbung. Beitr. Tbk. Klin. 7, 257 (1907).
- (4) Die Kinder der Tuberkulösen. Leipzig 1913.
- WENCKEBACH: Spitzentuberkulose und phthisischer Thorax. Wien. klin. Wschr. 1918 I, 379.
- WESTENHÖFFER: Bericht über die Tätigkeit des pathologisch-anatomischen Instituts der Universität Santiago de Chile in den Jahren 1908 und 1909. Berl. klin. Wschr. 1911 II, 1063.
- WESTERGAARD: Über die Vererbung der Schwindsucht. Assekuranz Jb. 14 (1893).
- WIESE, O.: (1) Das tertiäre Stadium. Handbuch von ENGEL und PIRQUET, Bd. 2, S. 605.
- (2) Örtliche Immunität gegen Tuberkulose, insbesondere beim Skelettsystem. Verh.ber. dtsh. Tbk.tagg Kreuznach 1935, 575.
- WOLFF: Die hämatogene Verbreitung der Tuberkulose und die Disposition bei Tuberkulose. Beitr. Tbk. Klin. 25, 33 (1912).
- WOLFF, G.: Der Gang der Tuberkulosesterblichkeit und die Industrialisierung Europas. Tbk.bibl. 1926, Nr 23.
- u. K. FREUDENBERG: Tuberkulosesterblichkeit und Wohlstand in Paris, London und Berlin. Z. Hyg. 102, 377 (1924).
- WRIGHT, S. u. P. LEWIS: Factors in the resistance of guinea-pigs to tuberculosis, with especial regard to inbreeding and heredity. Amer. Naturalist 55, 20 (1921).
- WURM, H.: Disk.bem. Tbk.tagg Kreuznach 1935, 541.
- ZADEK, J.: Beiträge zur Entstehung und zum Verlauf der Lungentuberkulose im Kriege. Münch. med. Wschr. 1917 II, 1635; 1919 II, 1194. — Beitr. Tbk. Klin. 44, 108 (1920).
- ZIEMANN, H.: Zur Pathogenese, Diagnose und Prophylaxe der Tuberkulose in den Tropen. Zbl. Bakter. I Orig. 70, 118 (1913).

IV. Die Züchtung des Variola-Vaccinevirus¹.

Von

E. HAAGEN-Berlin.

Mit 6 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
I. Einleitung, Geschichtliches	193
II. Isolierungs- und Züchtungsversuche bakterieller Erreger	195
III. Züchtung des Variola-Vaccinevirus mit Hilfe der Gewebekultur	201
1. Kultivierung des Vaccinevirus in kleinen Mengen in Eintropfengewebekulturen	203
2. Kultivierung in größeren Mengen	211
a) In CARREL-Schalen und in Flaschen	211
b) Im befruchteten Hühnerei	222
3. Züchtung des Alastrimvirus	225
IV. Züchtung des Vaccinevirus in Verbindung mit nichtpathogenen Mikroorganismen	225
V. Über das Vorkommen und den Nachweis von PASCHENSCHEN Körperchen in Kulturen	228
VI. Die Verfahren zur Züchtung des Vaccinevirus in vitro	230
1. Das Anlegen von Eintropfengewebekulturen	230
2. Züchtung des Vaccinevirus in größeren Mengen	234
a) Kultivierung in CARREL-Schalen und in Flaschen	234
b) Kultivierung in befruchteten Hühnereiern	236
VII. Bisherige Erfahrungen über die Brauchbarkeit von Kulturlymphe zur Pockenschutzimpfung	238
VIII. Schluß und Zusammenfassung	241
Literatur	242

I. Einleitung, Geschichtliches.

Bei einer ausführlichen Besprechung der bisherigen Kultivierungsversuche des Variola-Vaccinevirus genügt es nicht, lediglich auf die verschiedenen nunmehr erfolgreich durchgeführten Züchtungsverfahren dieses Erregers der letzten 10 Jahre einzugehen. Vielmehr erscheint es nicht nur aus historischem Interesse, sondern auch zur Erkennung der großen Schwierigkeiten, welche auf dem Wege bis zur Reinkultur des Pockenerregers in vitro zu überwinden waren, erforderlich, die große Zahl jener Kulturversuche, die noch mit der Möglichkeit eines bakteriellen oder protozoenartigen Erregers rechneten, zusammenfassend voranzustellen; denn nur auf diese Weise dürfte ein Eindruck von den verschiedenen Stadien der ätiologischen Pockenforschung vermittelt werden.

In der Geschichte der epidemischen Krankheiten und vielleicht sogar in der Geschichte der gesamten Medizin nimmt die Bekämpfung der Variola die älteste und mit die bedeutsamste Stelle ein. Bereits im 12. Jahrhundert vor Christi Geburt wurde nach den überlieferten Aufzeichnungen in Hindostan

¹ Aus dem Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch“.

von den altbrahmanischen Priestern die Inoculation von Menschenpocken zu prophylaktischen, d. h. zu immunisatorischen Zwecken ausgeübt.

Solange bereits Kenntnisse von der Übertragbarkeit eines infektiösen „Kontagion“ der Pocken von Mensch zu Mensch und weiterhin auch von der künstlichen Übertragung dieses Kontagions zu Schutzzwecken vorhanden sind, solange kann man eigentlich auch schon von einer im gewissen Sinne künstlichen Lebenderhaltung des Pockenerregers und damit von einer Vermehrung desselben durch Übertragung von Mensch zu Mensch sprechen, ohne daß aber natürlich die inneren Zusammenhänge hierfür irgendwie bekannt gewesen wären. Vielmehr handelte es sich lediglich um ein rein empirisches Vorgehen, bei dem nur der Erfolg ausschlaggebend und bekannt war. So kann das Pockenvirus gleichzeitig wohl auch als der erste jemals für einen bestimmten Zweck am Leben erhaltene und zur Vermehrung gebrachte Krankheitserreger betrachtet werden.

Die ersten Kenntnisse über die prophylaktische Schutzimpfung durch Inoculation der Variola von Kranken auf Gesunde gelangten vermutlich zu Beginn des 18. Jahrhunderts (1721) von Asien über Konstantinopel nach Europa. Die Einführung der Inoculation oder, wie man sagte, der Variolation in Europa dürfte gleichzeitig die Geburtsstunde der wissenschaftlichen Erforschung der Pocken und ihrer Bekämpfung sowie die der Infektionskrankheiten überhaupt gewesen sein.

Durch die Arbeiten von JENNER (1798—1800), welcher die Variolation durch die Vaccination ersetzte, begann ein weiterer neuer Abschnitt in der Geschichte der übertragbaren Krankheiten, indem nämlich der Krankheitserreger, damals noch schlechthin das Kontagion der Pocken genannt, zunächst am Menschen und dann auch am Tier zur Vermehrung gebracht, d. h. nach unseren heutigen Begriffen in vivo gezüchtet wurde. Allerdings war das primäre Ziel nicht die Vermehrung des noch gänzlich unbekanntem Erregers, sondern man erstrebte damals mit der Übertragung des Pockenmaterials von Mensch zu Mensch oder von Tier zu Mensch lediglich die Auslösung eines Schutzes gegen die Pocken.

Die erste sichere Mitteilung über eine erfolgreiche experimentelle Übertragung des Variolaaerregers von Mensch auf Tier dürfte aus dem Jahre 1807 stammen. In der Nummer 76 des 3. Bandes der Med. Chir. Zeitschrift aus diesem Jahre wird nämlich folgendes berichtet:

„Der Stadtphysikus und Landgerichtsarzt Hr. Dr. GASSNER, dahier (Günzburg) hat mit dem Kinderblatterngifte mehrere Kühe geimpft, wovon 11 Stücke Kuhpocken bekamen. Mit diesem neuerzeugten Stoffe wurde 4 Kinder des Pfarrers in Niedheim geimpft und die Pocken erfolgten sehr schön.“

Diese Angaben GASSNERS wurden allerdings erst 20 Jahre später von THIELE (1839) bestätigt. Sowohl GASSNER wie auch THIELE hatten mit ihren Übertragungsversuchen des Pockenerregers von Mensch auf Tier das erreicht, was sie bezweckt hatten, nämlich die Gewinnung einer „Vaccine“, d. h. eines Schutzimpfstoffes, welcher sich nach den vorliegenden Berichten zur Schutzimpfung von Kindern gegen Pocken als sehr brauchbar erwiesen hatte.

Diese Übertragungen dürften als die ersten Züchtungsversuche des Pockenerregers in vivo bezeichnet werden können. Während die Übertragung des Variola-Vaccinevirus von Tier zu Tier jahrzehntelang die einzige Möglichkeit

der künstlichen Lebenderhaltung und Vermehrung blieb, änderte sich inzwischen die Ansicht über die Natur des Erregers in mancherlei Weise. Das Bestreben, das Pockenvirus auch außerhalb des Organismus zur Vermehrung zu bringen, wurde wesentlich von dieser Entwicklung beeinflußt. Versuche einer Reinkultur *in vitro*, d. h. den mutmaßlichen Erreger außerhalb des menschlichen oder tierischen Organismus und frei von allen pathogenen und apathogenen Begleitbakterien auf künstlichen Nährböden zu züchten, findet man in der Literatur der Pockenforschung zum ersten Male im Jahre 1881 beschrieben. Sie gehen unmittelbar auf die bakteriologischen Kulturmethoden von ROBERT KOCH zurück. Allerdings haben diese Versuche, über die zuerst von FEILER (1883) und später von BUTTERSACK (1893/94) berichtet wurde, nur ein negatives Ergebnis gehabt.

II. Isolierungs- und Züchtungsversuche bakterieller Erreger.

In zahlreichen Arbeiten beschäftigte man sich seitdem immer wieder mit Versuchen einer Isolierung und Reinzüchtung des übertragbaren Agens der Variola und der Vaccine. Die Richtung, welche diese Forschungen nahmen, wurde wesentlich durch die jeweiligen Ansichten über die Natur des ätiologischen Agens bestimmt. Zunächst war man geneigt, den Erreger in der Gruppe der Bakterien zu suchen. Dies lag nahe, da eine stattliche Reihe von Arbeiten sich mit der Züchtung der in den Variola- und Vaccineimpfpusteln vorkommenden Mikroorganismen beschäftigten, und da aus diesen Pusteln immer wieder die eine oder die andere Bakterienart isoliert werden konnte. Dann war man lange Zeit geneigt, den Variola-Vaccineerreger unter den Protozoen zu suchen. Hier konzentrierten sich die Bemühungen hauptsächlich um die Klarstellung der Bedeutung der Vaccine- oder Einschlußkörperchen, die seit den Arbeiten von GUARNIERI (1892) eine außerordentliche diagnostische Bedeutung bekommen haben und von denen dann lange Zeit immer wieder behauptet wurde, daß sie die Pocken- und Vaccineerreger selbst wären.

Einen wichtigen Abschluß fand die mühevollen Erforschung der Ätiologie der Pocken durch die auf von PROWAZEK [1905 (1, 2)] und PASCHEN [1906 (1)] zurückgehende Entdeckung der Elementarkörperchen, deren ursächliche Bedeutung für die Variola und Vaccine heute fest begründet ist und nunmehr auch von jenen Autoren anerkannt werden dürfte, die noch vor 10 Jahren der Bedeutung der Elementarkörperchen als ätiologisches Agens ablehnend gegenüberstanden. Im Jahre 1925 glaubten nämlich von WASIELEWSKI und WINKLER noch bedauernd die von ihnen als objektiv bezeichnete Feststellung machen zu müssen, daß der Pockenerreger noch unbekannt wäre, obgleich seit etwa 50 Jahren mit allen Hilfsmitteln der bakteriologischen Forschung nach ihm gefahndet worden sei.

Daß die mannigfachen Kulturversuche des mutmaßlichen Erregers in der Pockenforschung eine wichtige Rolle spielen mußten, erscheint verständlich, denn die Reinkultur war nicht nur von allgemeinem biologischem oder gar nur theoretischem Interesse; erstrebte man doch von Anfang an schon auf diesem Wege einen von fremden Keimen freien Impfstoff zu erhalten, dessen Bedeutung für eine einwandfreie Schutzpockenimpfung schon lange allseitig anerkannt worden war.

Im Jahre 1888 veröffentlichte L. PFEIFFER eine zusammenfassende Darstellung über die seit dem Jahre 1881 vorliegenden Versuche zur Reinzüchtung des Vaccineerregers. Hier findet man die Arbeiten von TOUSSAINT (1881), SEMMLER und RAUPACH (1882), PLAUT (1883), QUIST (1883), BAREGGI (1884/86), L. VOIGT (1885), MAROTTA (1886), GUTTMANN (1886), DOUGAL (1886/87), GARRÉ (1887) zitiert. Obwohl diese Arbeiten als gelungene Kulturversuche des Vaccineerregers bezeichnet werden, nahm PFEIFFER jedoch schon damals diese Erfolge als nur zufällig und gelegentlich an. Immerhin fällt die günstige Beurteilung einiger Versuche durch PFEIFFER auf; glaubte er doch, daß VOIGT, MAROTTA, GUTTMANN und GARRÉ bereits mit Reinkulturen gearbeitet hätten. VOIGT verwandte eine humanisierte Lymphe, animale sowie Variololymph, die er auf verschiedenen Nährböden zu züchten versuchte. Er bekam regelmäßig verschiedene Kokkenarten, dabei aber auch stets grauweiße, rundliche, nicht verflüssigende Kolonien. Mit diesen wurde einige Kälber geimpft. An den Stellen und in der Nachbarschaft der Impfung bildeten sich Knötchen. Die Kälber sollten eine Immunität erworben haben. Diese Knötchen haben nach Angabe von VOIGT Vaccinevirus enthalten, denn es konnte weiter auf Kälber und schließlich auch wieder unter Auslösung starker Reaktionen auf Kinder übertragen werden.

MAROTTA züchtete bei 5 Fällen von Variola vera aus den Pusteln vor Einsetzen der Eiterung Kokken in Reinkulturen, und zwar den *Micrococcus tetragonus* Klebs. Dieser soll bei Kälbern wieder typische Vaccinepusteln, und zwar noch in der 7. Generation, erzeugt haben. Die Züchtungsversuche erfolgten auf alkalischen Nährböden, auf koaguliertem Eiweiß sowie auf harten Eiern. Sobald die Pocken jedoch eitrig geworden waren, erschienen neben dem *Micrococcus tetragonus* verschiedene andere Kokken, vor allem auch Streptokokken.

GUTTMANN isolierte aus den noch nicht eitrigen Pusteln eines Pockenkranken 2 Mikroorganismen, von denen der eine Reinkulturen von *Streptococcus pyogenes aureus* bildete. Über die etwaige ätiologische Bedeutung dieses *Streptococcus* wurden Schlüsse jedoch nicht gezogen.

GARRÉ ging bei seinen Züchtungsversuchen von der sorgfältig gereinigten Kälberhaut mit guten Impfpusteln aus. Die Haut wurde von der Innenseite her bis zum Corium abpräpariert. Hiervon wurden Stückchen in verschiedene Nährböden gebracht. Die Züchtung ergab Reinkulturen von staphylokokkenartigen Mikroorganismen. Von dem Pustelinhalt wurden Mischkulturen erhalten, die neben kleinen und größeren Kokken auch 2 Arten von Kurzstäbchen aufwiesen. Bei den mit Reinkulturen des kleinen Kokkentypes geimpften Kälbern entwickelten sich Pusteln, die ebenfalls wieder, zum Teil auch in Reinkulturen, die gleichen Kokken enthielten. Durch eine später wiederholte Impfung mit gewöhnlicher auf ihre Wirksamkeit geprüfter Lymphe konnte festgestellt werden, daß die Impfung mit den Kokkenkulturen zu einer Immunität geführt hatte. Auch aus der humanisierten Lymphe ließen sich neben anderen Bacillen kleine Kokken in Reinkulturen gewinnen, die im wesentlichen mit den aus der animalen Lymphe gezüchteten Kokken übereinstimmten. Impfungen auf Kinder und Tiere blieben jedoch erfolglos; es wurde auch keine Immunität erhalten.

Die übrigen Arbeiten wurden von PFEIFFER in folgender Weise ganz ablehnend beurteilt:

„Bei den anderen Forschern handelt es sich um Kulturen von Pilzgemischen in sterilisierten und nicht sterilisierten Lösungen von Eiweiß, Fleischbrühen usw., in vielen Fällen

nur um Verdünnungen der ursprünglich verwendeten Lymphe.“ Auf Grund dieser Kulturversuche kam PFEIFFER schon zu einem wichtigen Schluß, der später aber wieder lange Zeit in Vergessenheit geraten war, nämlich „daß das wirksame Kontagium (zunächst die Vaccine) an einen der kleinen mikrokokkenartigen Bestandteile der Lymphe gebunden ist. Aber an welchen, das sei noch nicht ermittelt“.

Die meisten bis zur Jahrhundertwende folgenden Versuche der Isolierung und Züchtung eines Pockenerregers sind von so geringem Erfolg gewesen, daß ihnen keinerlei praktische Bedeutung mehr zukommt.

Der Vollständigkeit halber seien noch folgende Arbeiten erwähnt: CAR-MICHAEL (1886/87) erzielte aus humanisierter und Kälberlymphe Streptokokkenskulturen, die zwar keine Wirkung auf das Kalb ausübten, bei 10 von 69 mit ihnen geimpften Kindern jedoch eine Vaccine auslösten.

M. SCHULZE (1887) stellte mit der Kinderlymphe eine Gelatineaussaat her, in welcher es mitunter zur Bildung zahlreicher Kolonien kam. Um eine brauchbare Pockenlymphe zu gewinnen, versuchte er dadurch ein keimfreies Material zu bekommen, daß er die sich entwickelnden Kolonien von der Gelatine entfernte, so daß schließlich nach etwa 8 Tagen keine Keime mehr vorhanden zu sein schienen. Das dann noch von der Gelatine gewonnene Material wurde auf Menschen und Tiere verimpft. Eine wirkliche Blatternbildung trat nur in der Minderzahl der Fälle auf, was sich aus der hochgradigen Verdünnung der Aussaat erklären sollte.

NIKOLSKI (1892) versuchte einen von ihm als Erreger angesprochenen beweglichen und sporenbildenden Bacillus in Reinkultur in Bouillon zu züchten. Dieser Erreger stammte aus Variolapusteln. Der Bacillus vermochte die Gelatine zu verflüssigen, auf der Bouillon ein silberglänzendes Häutchen zu bilden und sich mit Anilinfarben zu färben. Von 6 mit derartigen Reinkulturen intraperitoneal geimpften Kaninchen bekamen 4 am 4. Tage Papel am ganzen Körper, aus denen am 7. Tage Pusteln wurden. In diesen fand NIKOLSKI den gleichen Bacillus wie in den ursprünglichen Vaccinepusteln.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam etwa gleichzeitig auch MALJEAU (1893), der aus fast allen Kälberlymphmen in Bouillon einen auffallend weiß wachsenden großen Coccus bei 33—38° C züchten konnte. Dieser nach GRAM färbbare Coccus erzeugte an Kälbern typische Vaccineeruptionen mit nachfolgender Immunität. Die aus derartigen Eruptionen gewonnene neue Kälberlymphe ließ sich erfolgreich zur Schutzimpfung am Menschen verwenden.

RUETE und ENOCH (1893) isolierten aus der Kälberlymphe einen Diplococcus und züchteten diesen rein. Er wurde nach GRAM entfärbt und wuchs nicht auf Gelatinenährböden. Auch aus dem Blute Geimpfter ließ sich dieser Diplococcus kultivieren. Auf Schweine und Kälber verimpft führte er zur Immunität. Bei Kälbern kam es auch zu Papel- und Pustelbildungen, in denen der gleiche Diplococcus nachweisbar war.

In dieselbe Zeit fallen die ersten Versuche von SIEGEL [1893 (1)], einen Pockenerreger zu isolieren und zu züchten. Zunächst spritzte er Kälbern und Ziegen animale Lymphe intraperitoneal ein. Die Tiere erkrankten dann an einer fibrösen Peritonitis. Von Leber und Drüsen dieser Tiere wurden Blutserumkulturen angelegt. Es ergaben sich hierbei Reinkulturen von kurzen, nach GRAM nicht färbbaren Bacillen, die auf Tiere zurückgebracht wieder zu einer fibrösen Peritonitis führten. Mit diesen Reinkulturen wurden 8 seit 12 Jahren

nicht mehr geimpfte Erwachsene und 3 Kinder geimpft. Nach 3 Tagen traten Schwellung und Rötung, jedoch keine Pusteln auf. 8 Tage später wurden diese 11 Personen mit frischer Kälberlymphe nachgeimpft. Von den Erwachsenen reagierte nur einer, die Kinder dagegen alle mit charakteristischer Pustelbildung.

Von MARTIN (1893) wurde zur Herstellung von Kulturen erstarrtes Rinderblutserum verwandt. Von einer Kolonie, die auf der Oberfläche dieses Mediums entstanden war, wurden Kulturen bis zur 9. Passage durchgeführt. Sowohl die oberflächlichen Kolonien wie auch das Kondenswasser in den Kulturröhrchen erzeugten bei Kälbern in jedem Falle wohl ausgebildete Vaccinebläschen. Kinder, die mit dem Inhalt dieser Bläschen geimpft wurden, entwickelten typische Impfreaktionen. Die gewöhnliche Form des gezüchteten Mikroorganismus war die eines kurzen Bacillus oder eines Coccus, der kleinere Ketten zu bilden vermochte. MARTIN wies auf die Möglichkeit hin, hier 2 verschiedenartige Pockenerreger gezüchtet zu haben.

KENT (1884/89) konnte aus Variolapusteln einen Bacillus isolieren und züchten. Derartige Kulturen verursachten, Kälbern eingespritzt, Pusteln, welche bis zum 4. Tage ihres Bestehens sehr den typischen Vaccinepusteln glichen. Auch bei Kindern führte eine Kultur zu einer typischen Impfreaktion. Als Nährmedium wurde Glycerin-Eiweiß verwandt.

Aus dem Pustel- und Absceßinhalt sowie aus dem Blute Pockenkranker züchtete DOMBROWSKI (1902) auf verschiedenen Agar- und Gelatinenährböden eine Anzahl pyogener Bakterienformen. Von der Agaroberfläche zwischen den Bakterienkolonien konnte Material abgeimpft werden, das in steriler Bouillon mikroskopisch zahlreiche feine Körperchen aufwies, wie sie auch bereits unmittelbar im Pockeneiter vorkamen. Diese Gebilde blieben monatelang auf dem Agar erhalten, wurden dann aber allmählich an Zahl geringer. Ohne Tierversuche angestellt zu haben, glaubte DOMBROWSKI, daß die verschiedenen Formen nur verschiedene Entwicklungsstadien desselben Mikroorganismus wären und den Pockenerreger darstellten.

HUGUENIN (1897) schreibt in seiner zusammenfassenden Darstellung von etwa einem Dutzend Mikroorganismen, die als ätiologisches Agens der Pocken angesprochen und deren Züchtung in Reinkulturen vergeblich versucht worden sei. Es wären hier die Arbeiten von TOUSSAINT (1881), QUIST (1883), BAREGGI (1884/86), NIKOLSKI (1892), COPEMAN (1892), MARTIN (1893), BESSER (1893), SIEGEL [1893 (1)], KENT (1884/89) u. a. zu nennen. Einige von diesen Erregern vermochten in Reinkulturen gezüchtet nach Einspritzung in die Haut mehr oder weniger ausgesprochene Variola- oder Vaccinebilder zu erzeugen. Aus diesen Befunden glaubte man des öfteren schließen zu können, daß die Isolierung des Variola-Vaccineerregers in der Tat geglückt wäre.

Von BONHOFF (1903) wurde die Vermutung ausgesprochen, daß das dauernde Mißlingen, einen Erreger für die Variola-Vaccine zu finden, seinen Grund darin haben könnte, daß das ätiologische Agens kein lebendiges zelluläres Gebilde, sondern vielmehr ein chemisches Agens, Enzym oder dergleichen sei. Diese Ansicht vermochte sich durch viele Jahre zu erhalten. Allerdings wurde daneben auch schon bald von VON PROWAZEK [1905 (1,2)] und von PASCHEN [1906 (1)] auf das Vorkommen kleinster Gebilde in Variola-Vaccinematerial verschiedenster Herkunft hingewiesen, ohne daß aber auch diese Befunde noch beinahe jahrzehntelang Anerkennung gefunden hätten.

BONHOFF beschrieb weiterhin auch das Vorkommen kleiner stark lichtbrechender und beweglicher Körnchen in jeder Lymphe und in dem Inhalt von Vaccinepusteln, die als „Lymphkörperchen“ bezeichnet wurden. Dieser Autor glaubte, derartige Körnchen in größeren Mengen in einem besonderen künstlichen Nährmedium gezüchtet zu haben, denn in einem Falle konnte noch von der 7. Generation Material erhalten werden, das am Kalbe Pusteln zu erzeugen vermochte. Später fand BONHOFF jedoch dieselben Gebilde auch in dem unbeimpft gebliebenen Nährboden, so daß er seine ursprüngliche Ansicht, hier das spezifische Pockenagens isoliert und kultiviert zu haben, wieder aufgab. Eine erfolgreiche Wiederholung der Versuche scheint auch nicht stattgefunden zu haben.

SIEGEL [1911 (2)] benutzte später bei seinen Kulturversuchen des Vaccinevirus verschiedene feste Nährböden. Er beschrieb den Erreger als einen Coccus von außergewöhnlicher Zartheit, der nur schwer auffindbar sei und einen Durchmesser von etwa nur 2—3 Zehntel eines Mikrons haben sollte; dabei wies SIEGEL auf die Übereinstimmung dieser Kokken mit den kleinsten Vertretern der Cytorrhcytes Guarnieri hin. Die Spezifität der Kulturen wurde durch Verimpfung auf die Kaninchencornea bestimmt. Einmal dem Agarnährboden angepaßt wuchs der Coccus bei 25°C mit schleimigen weißlich-gelben Auflagerungen. Noch mit der 37. Passage ließen sich positive Resultate erzielen, so daß SIEGEL damit die Reinkultivierung des Pockenerregers — Cytorrhcytes vaccinae Guarnieri — für erwiesen hielt.

PRÖSCHER (1906, 1915) kam in seinen Züchtungsversuchen mit festen und flüssigen Nährböden nicht wesentlich weiter als BONHOFF. Die Virulenz des Kulturmaterials blieb nur wenige Tage erhalten. In einigen Fällen gelang es zwar, das Vaccinevirus noch bis zur 3. und 4. Passage zu übertragen, gewöhnlich war die Virulenz aber bereits in der 2. Passage erloschen.

Größtes Interesse fanden die Mitteilungen von FORNET [1913/14 (1—3)] über seine Züchtungsversuche des Pockenerregers. FORNET ging von der Beobachtung aus, daß der Variola-Vaccineerreger gegen Glycerin weniger als die meisten anderen Bakterien empfindlich ist. Versetzt man nach dem Vorgange von E. MÜLLER (1866) die frisch vom Kalbe entnommene stark bakterienhaltige Rohlymphe mit Glycerin, so werden nach den Untersuchungen von M. KIRSCHNER (1897) die meisten Begleitbakterien in verhältnismäßig kurzer Zeit abgetötet, ohne daß aber dadurch die Lymphe selbst in ihrer spezifischen Wirksamkeit beeinträchtigt wird. Erst nach längerer Einwirkung greift das Glycerin auch das Vaccinevirus an. Setzt man nun glycerinierte Lymphe einer Temperatur von 37°C aus, so wird sie schon nach wenigen Tagen unbrauchbar. In der Kälte bei —5° bis —15°C bleibt sie dagegen lange wirksam.

FORNET fand auch im Äther ein gutes Reinigungsmittel für die Pockenlymphe. Äther hat den großen Vorteil, daß er wieder leicht durch Verdampfen aus der Lymphe entfernt werden kann. Von derartig gereinigter Lymphe konnte auch nach wochenlanger Züchtung auf den verschiedensten Nährböden kein Bakterienwachstum erzielt werden. Die Erhaltung der spezifischen Wirksamkeit ließ sich im Kaninchenversuch leicht beweisen. In gewöhnlicher Bouillon behielt FORNET das gereinigte Vaccinevirus bei 37°C 2 Monate lang am Leben. Die virushaltige Bouillon wurde dann weiter auf Rinderserum, letzteres auf hohen Agar und dieser schließlich zurück auf Bouillon geimpft. Dann schlossen

sich noch einige weitere Bouillonpassagen an. Auch mit diesen Kulturen ließen sich am Menschen, Kaninchen und Kalb typische Impfreaktionen erzeugen.

FORNET nahm auf Grund seiner Ergebnisse an, daß ihm auf diese Weise eine Reinkultur des Variola-Vaccinevirus gelungen wäre. Er begründete dies auch damit, daß der Pockenerreger beim Durchgang durch die hier verwandten Nährböden ohne Vermehrung nicht mehr wirksam gewesen sein könnte, denn die Verdünnung hätte schließlich beim Vergleich mit dem Ausgangsvirus 1:1 Billion betragen müssen; bei einem so hohen Titer wäre das Virus nicht mehr nachweisbar gewesen. Mikroskopisch ließen sich in diesen Kulturen charakteristische Gebilde, wie sie bereits von VON PROWAZEK [1905 (1, 2)] und von PASCHEN [1906 (1)] u. a. in gewöhnlicher Lymphe gesehen worden sind, nachweisen. Sowohl im Ultramikroskop als auch im gebeizten und gefärbten Präparat der Kulturen sah FORNET kleinste, Bruchteile eines Tausendstel Millimeter messende Gebilde; er beschrieb sie als 2 eng aneinander, aber nicht immer in derselben Ebene liegende und von einem hellen Hof umgebene Körperchen, die nicht gleichmäßig groß erschienen und häufig auch in ihrer Form Unterschiede zeigten. FORNET meinte, daß man diese Gebilde als besondere Entwicklungsstadien des Pockenerregers ansehen müßte. Auch in einem Falle menschlicher Variola konnte er diese Körperchen isolieren und in Reinkulturen züchten. Er nannte diesen mutmaßlichen Pockenerreger *Microsoma variolae s. vaccinia*. Noch bis zur 12. Passage soll die Infektion am Kalb möglich gewesen sein. Für Kinder war die Virulenz jedoch schon vorher erloschen.

Es ist nicht ohne weiteres ersichtlich, worauf dieser Züchtungserfolg von FORNET zurückgeführt werden könnte. Gewissenhafte Nachprüfungen, so von PASCHEN und JAKOBSTHAL (1913), GINS [1914 (1)] und HARDE [1916 (2)]¹, blieben erfolglos. Auch andere Forscher beschäftigten sich mit den Kulturen FORNETS, teils durch mikroskopische Nachprüfungen, teils aber auch durch Überimpfungen der Kulturen auf Kaninchen und Kälber. So untersuchten PASCHEN [1913 (3)], VON PROWAZEK [1914 (4)] und E. FRAENKEL, GROTH [1913 (1)], CHALYBÄUS (1913), GINS [1914 (1)] und SEIFFERT (1914) Originalausstriche. Alle diese Forscher konnten sich jedoch auf Grund ihrer Beobachtungen der Deutung FORNETS der spezifischen Natur der von ihm in seinen Kulturen gefundenen Erreger in keinem Falle anschließen.

FORNETS Untersuchungen haben auch später keine Bestätigung mehr erfahren.

Etwa gleichzeitig waren auch von BELIN (1912/14) Züchtungsversuche des Vaccinevirus vorgenommen worden. Da sie jedoch mit Gewebszusatz angestellt worden sind, sollen diese wie auch jene von PROESCHER an anderer Stelle besprochen werden.

Zum Schlusse sind noch die Versuche von RABINOWITSCH (1913) zu erwähnen, der mit FORNET in Prioritätsstreitigkeiten bezüglich der Entdeckung der von ihnen als Vaccineerreger angesprochenen Mikroorganismen geriet. RABINOWITSCH wollte bereits im Jahre 1909/10 bei einer Pockenepidemie nicht nur in Schnitten und Ausstrichen von Variola-Vaccinepusteln, sondern auch in den Organen an Variola vera verstorbener Menschen und geimpfter Tiere den seiner Meinung nach erst später von FORNET beschriebenen Pockenerreger beobachtet

¹ Siehe bei STEINHARDT.

haben. Diesen Mikroorganismus konnte er weiterhin auch in verschiedenen flüssigen und festen Nährböden züchten. RABINOWTISCH sprach von diesem Mikroorganismus als von einem „Streptodiplococcus“, der färberisch und kulturell von den bisher bekannten Kokkenarten abweichen sollte.

III. Züchtung des Variola-Vaccinevirus mit Hilfe der Gewebekultur.

Aus den bisher gemachten Erfahrungen muß also wohl geschlossen werden, daß eine Dauerzüchtung des Vaccinevirus wie die der meisten anderen bekannten Virusarten auch auf künstlichen leblosen Nährböden, wie sie sonst zur Züchtung der übrigen sichtbaren Mikroorganismen geeignet sind, nicht gelingt. Auf der anderen Seite hatte die gründliche Erforschung des Verhaltens der verschiedensten Virusarten im lebenden Organismus ergeben, daß diese besondere Erregergruppe auch eine ganz besondere Affinität zu lebenden Zellen und Geweben zu haben schien, und daß von mancher Seite geradezu von einem Zellparasitismus eines Virus gesprochen wurde.

Nachdem die bahnbrechenden Entdeckungen von ROUX (1894/96) und HARRISON (1907) dazu geführt hatten, die verschiedensten Gewebe zu explantieren, d. h. aus dem Zusammenhang des lebenden Organismus heraus in ein mehr oder weniger künstlich zusammengesetztes Nährmedium zu verpflanzen, in diesem am Leben zu erhalten und sogar zu dauernder Vermehrung zu bringen, lag es nahe, das Verfahren der Gewebezüchtung in vitro zu Versuchen einer Viruskultivierung heranzuziehen; denn man durfte hoffen, hier eine Methode bekommen zu haben, mit der es gelingen würde, auch in vitro die von einem Virus geforderten, bisher aber nur im lebenden Organismus gefundenen Lebensbedingungen soweit nachzuahmen, daß eine künstliche Vermehrung des Virus in vitro möglich sein würde.

Bevor jedoch auf die mit echten Gewebekulturen unternommenen Züchtungsversuche eingegangen wird, sind noch einige Arbeiten zu erwähnen, die insofern als deren Vorläufer bezeichnet werden können, als auch sie bereits lebende Gewebe bzw. Zellen im Nährboden verwandten.

Die ersten derartigen Versuche einer Pockenviruszüchtung dürften die von ISHIGAMI (1902) gewesen sein. Als Virusausgangsmaterial für diese Kulturen diente eine bakterienfreie Lymphe. Dem flüssigen Nährboden wurden frische Epithelzellen zugesetzt. Die Bebrütung erfolgte bei 37—38° C. Wie lange die Züchtung des Pockenerregers durchgeführt wurde, gibt ISHIGAMI nicht an. In der Hauptsache beschäftigte ihn auch nur die Frage der Entwicklung desselben in vitro. Verimpfungen des Kulturmaterials auf Kälber sollen positiv verlaufen sein und eine Immunität gegen eine erneute Impfung mit gewöhnlicher Kälberlymphe ergeben haben. ISHIGAMI weist weiterhin darauf hin, daß auch die Kulturversuche die Identität des Variola- und des Vaccinevirus ergeben haben, denn Kälber, welche mit einer aus Variolakrusten stammenden Kultur geimpft wurden, zeigten später eine Immunität gegen Vaccinelymphe. Form und Eigenschaften des von ISHIGAMI als Pockenerreger bezeichneten Mikroorganismus werden mit denen des *Microsporidium bombycis* verglichen.

Hier ist weiterhin noch einmal auf die Versuche von BONHOFF (1903) hinzuweisen. Auf Grund der vielen ergebnislos verlaufenen Züchtungsversuche auf den verschiedensten künstlichen Nährböden glaubte dieser Forscher, daß

es sich bei dem Variola-Vaccineerreger nicht um einen pflanzlichen Mikroorganismus von der Art der bisher bekannten mikroskopisch sichtbaren Erreger handeln könnte. Er versuchte nunmehr, die im Inhalt von Pocken- und Vaccinopusteln beobachteten und als Lymphkörperchen bezeichneten Gebilde in einem Medium zu züchten, das Gewebsbestandteile verschiedener tierischer Organe enthielt. Die Gewebe stammten hauptsächlich aus Milz, Leber und Nieren. Diese Gewebe wurden zerkleinert und durch Fließpapier filtriert. Das Filtrat, das nach den inzwischen gewonnenen Erfahrungen noch eine beträchtliche Menge von Zellen enthalten haben dürfte, wurde teils flüssig, teils fest nach Zusatz von 3% Agar als Nährboden für eine bakteriell sterile aus den Pusteln von Erstimpfungen stammende Lymphe verwandt. Eine wirkliche Kultivierung wurde von BONHOFF anfänglich wohl angenommen. Später gab er jedoch zu, daß eine dauernde Vermehrung des Vaccineerregers nicht stattgefunden haben dürfte, sondern lediglich eine Konservierung erfolgt sei.

CASAGRANDE (1910) ging von Vaccinevirus aus, das durch Berkefeld-W-Kerzen filtriert worden war. Dieses Filtrat setzte er einer Zitratkochsalzlösung zu, die mit sterilen Leukocyten beschickt worden war. Es konnte beobachtet werden, daß die Leukocyten das Virus aufnahmen, während es aus der Flüssigkeit verschwand. Letztere hatte ihre Infektiosität für die Kaninchen-cornea verloren; mit den Leukocyten dagegen konnte eine typische Ceratitis vaccinica mit GUARNIERISCHEN Einschlußkörperchen erzeugt werden.

Ähnlich wie BONHOFF stellte GINS (1916) ein Züchtungsmedium her, das aus einem 5% Kaninchenserum enthaltenden Hautextrakt bestand. Der Extrakt wurde aus normaler sorgfältig in Kochsalzlösung verriebener Kaninchenhaut hergestellt. Die Beimpfung des Mediums erfolgte mit bakterienfreier Glycerinlymphe. Nach mehrtägiger Bebrütung bei 37° ließen sich Hornhautveränderungen am Kaninchenauge nicht mehr erhalten. Auch Zusatz von bereits virus-haltigen Hautstückchen zu dem Nährboden hatte keinen wesentlich besseren Erfolg. Nach 5 Tagen hatte das Hautstückchen seine Virulenz bereits vollständig verloren. Passagen gelangen ebenfalls nicht.

Dann fügte GINS nach dem Vorgehen von TAROZZI zu einer Rinderserumbouillon außer bakterienfreier Glycerinlymphe auch ein Stück steril und frisch entnommener Kanincheniere hinzu. Durch Luftabschluß mit flüssigem Paraffin wurde schließlich eine Kulturanordnung erzielt, wie sie von FLEXNER und NOGUCHI (1913) zur Züchtung des Poliomyelitisvirus verwendet wurde. Auch in diesem Medium verlor das Vaccinevirus nach 5—14tägiger Bebrütung seine Wirksamkeit fast vollständig oder es hatte in weiteren ähnlichen Versuchen doch eine ganz erhebliche Virulenzabnahme erfahren. Alle Versuche von GINS, das Vaccinevirus in einem der in der Bakteriologie sonst gebräuchlichen Nährmedien zur Vermehrung zu bringen, müssen demnach als erfolglos bezeichnet werden.

Über die zur gleichen Zeit angestellten wesentlich günstiger verlaufenen ersten Züchtungsversuche von GINS mit Hilfe der Gewebekultur wird an anderer Stelle eingegangen werden.

Die bisher aus der Gewebezüchtung entstandenen und ständig weiter entwickelten Verfahren der Vaccineviruszüchtung wie der Viruszüchtung überhaupt lassen sich folgendermaßen gruppieren:

1. Kultivierung des Vaccinevirus in kleinen Mengen in Eintropfgewebekulturen.

2. Kultivierung in größeren Mengen: a) in CARRELSchen Schalen und in Flaschen nach den Methoden von CARREL und RIVERS und MATTLAND und MATTLAND, b) im befruchteten Hühnerei nach dem Verfahren von GOODPASTURE, WOODRUFF und BUDDINGH.

1. Kultivierung des Vaccinevirus in kleinen Mengen in Eintropfgewebekulturen.

Schon sehr kurze Zeit nach der Einführung der Gewebezüchtung in die experimentelle Medizin wurden die ersten Züchtungsversuche des Variola-Vaccinevirus in Gewebsexplantaten von STEINHARDT (HARDE), ISRAELI und LAMBERT (1913/14) unternommen.

Als Ausgangsmaterial für ihre Züchtungsversuche diente glycerinierte und karbolisierte Kälberlymphe, welche zuvor mittels Dialysation durch Kollodiumsäckchen nach der Methode von POOR und STEINHARDT (1913) von ihren cellulären und sonstigen Bestandteilen befreit worden war. Kleine Stückchen frisch entnommener Kaninchen- oder Meerschweinchencornea wurden einige Minuten lang in dieses relativ nur noch sehr wenig Vaccinevirus enthaltende Dialysat getaucht. Von den so mit Vaccinevirus infizierten Gewebsfragmenten wurden dann Eintropfgewebekulturen angelegt, indem die Stückchen auf Deckgläschen in einen Tropfen von Kaninchen- oder Meerschweinchenplasma kamen. Diese Deckgläschen wurden auf hohlgeschliffene Objektträger, wie sie in der Gewebezüchtung allgemein verwandt werden, montiert. Die Bebrütung der Hornhautexplantate erfolgte bei 37° C.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der zusammen mit dem Vaccinevirus gezüchteten und, wie sich zeigte, hochvirulenten Corneastückchen auf Zelleinschlüsse, die von STEINHARDT, ISRAELI und LAMBERT noch als Vaccinekörperchen bezeichnet wurden, ließen sich derartige Gebilde jedoch nicht feststellen. Demnach schien also schon diese Beobachtung darauf hinzuweisen, daß das Vorkommen derartiger Einschlüsse (GUARNIERISCHE Körperchen) oder ihr Fehlen keinen unmittelbaren Hinweis auf das Vorhandensein oder das Fehlen von Vaccinevirus gestattet.

Die Virulenz der Gewebekulturen wurde nach der Methode von CALMETTE und GUÉRIN (1901) durch Verreiben der Gewebekulturen auf die frisch rasierte Haut von Kaninchen geprüft. Bei Verimpfung der unbebrüteten, vorher nur in eine Virusemulsion eingetaucht gewesenen Gewebestückchen, welche das Vaccinevirus in einer Verdünnung von 1:50 enthielten, wurden 10—50 Bläschen erzielt. Nach 7—18tägiger Bebrütung der entsprechend infizierten Eintropfgewebekulturen kam es jedoch regelmäßig zu sehr ausgedehnten zusammenfließenden Eruptionen.

Aus diesen Versuchen glaubten STEINHARDT, ISRAELI und LAMBERT schließen zu können, daß in ihren Gewebekulturen der Kaninchen- und Meerschweinchen- cornea eine ausgesprochene Vermehrung des Vaccinevirus stattgefunden haben müßte.

Sie legten bereits auch Passagen an und konnten auf diese Weise das Vaccinevirus zunächst schon in 3 Subkulturen 34 Tage lang am Leben erhalten.

Recht eindeutig wurde schon von diesen Autoren in ihren ersten Züchtungsversuchen die Frage der Notwendigkeit lebender Zellen bei der Lebenderhaltung

und Vermehrung des Vaccinevirus *in vitro*, wie eines Virus im allgemeinen, entschieden. Ließen sie nämlich das Gewebsfragment in dem Plasmotropfen, dem das zellfreie Virus zugesetzt worden war, weg oder ersetzten sie das frische Hornhautfragment durch ein Paraffinstückchen, so konnten sie nicht nur keine Vermehrung des Vaccinevirus während der Bebrütung beobachten, sondern sie vermochten auch nach 3 Wochen im Tierexperiment kein Virus mehr nachzuweisen.

Im Anschluß an diese Versuche gingen STEINHARDT und LAMBERT (1914) dazu über, das Ausmaß der in den Gewebekulturen erzielten Vermehrung des Vaccinevirus zu bestimmen. Das den Hornhautstückchen zugesetzte dialysierte Virus war im Verhältnis von etwa 1:15 verdünnt. Nach 11- bzw. 16tägiger Bebrütung der Corneaexplantate wurde im Kaninchenhautversuch nach CALMETTE und GUÉRIN eine 6—10fache Virusvermehrung festgestellt.

Außerdem ließ sich auch hier wiederum die Notwendigkeit lebenden Gewebes zur Virusvermehrung *in vitro* bestätigen. Nunmehr aber kam an Stelle des Paraffins durch Erfrieren abgetötetes Corneagewebe zur Verwendung. Während die mit lebenden Gewebestückchen versehenen Eintropfenkulturen nach 9tägiger Bebrütung auf der Kaninchenhaut etwa 300 Pusteln zu erzeugen vermochten, kam es nach Verreibung des abgetöteten Gewebes nach derselben Bebrütungszeit nur zu 12—13 Pusteln. In einem weiteren Versuch, in dem das Corneagewebe zuvor in hypotonischer Kochsalzlösung abgetötet worden war, kam es zu entsprechenden Ergebnissen.

In Eintropfenkulturen von Lebergewebe starb das Vaccinevirus schnell ab. STEINHARDT und LAMBERT nahmen an, daß dies auf eine Giftwirkung der Galle auf das Virus zurückzuführen wäre. Auch in Herz- und Nierenexplantaten konnte keine Vermehrung des Vaccinevirus beobachtet werden; schon nach 10tägiger Kultivierung erwiesen sich diese Gewebsexplantate praktisch als nicht mehr virulent.

STEINHARDT und LAMBERT beschäftigten sich bei ihren ersten Versuchen, das Vaccinevirus *in vitro* zu züchten, mit Immunitätsvorgängen in den Gewebekulturen. Zu diesem Zwecke explantierten sie Hornhautfragmente eines immunisierten Kaninchens zusammen mit Vaccinevirus in Immunplasma. Bereits nach kurzer Züchtungszeit war eine vollständige „Inaktivierung“ des Virus erfolgt, obwohl das Gewebe selbst ein ausgezeichnetes Wachstum zeigte.

STEINHARDT (vgl. HARDE) [1915/16 (1, 2)] dehnte die Züchtungsversuche des Vaccinevirus schließlich noch auf Hodengewebekulturen von Kaninchen und Meerschweinchen aus. Auch mit den Explantaten dieser Gewebe gelang eine ebenso gute Vermehrung des Vaccinevirus *in vitro*, wie dies mit dem Corneagewebe der gleichen Tiere möglich war.

Man darf heute wohl rückblickend annehmen, daß durch die hier beschriebenen Versuche von STEINHARDT, ISRAELI und LAMBERT zum ersten Male eine einwandfreie, wenn auch in Menge und Zeit nur beschränkte Vermehrung des Vaccinevirus wie eines Virus überhaupt *in vitro* erzielt worden ist.

Etwa 2 Jahre später berichtete GINS [1916 (2)] über entsprechende Versuche einer *in vitro*-Züchtung des Vaccinevirus; er konnte die Ergebnisse von STEINHARDT, ISRAELI und LAMBERT in gewisser Hinsicht bestätigen. GINS sah jedoch von einer Bebrütung der mit Vaccinevirus infizierten Gewebekultur bei 37° C ab, da er beobachtet zu haben glaubte, daß bei dieser Temperatur

eine Schädigung des Vaccinevirus stattgefunden hätte. Im Gegensatz zu STEINHARDT und Mitarbeitern infizierte GINS die zu den Kulturversuchen verwandten Gewebe — Hornhaut und Haut von Kaninchen — nicht durch Eintauchen der excidierten Fragmente in eine Vaccinevirusemulsion, sondern infizierte die Gewebe zuvor am Tiere selbst, um die so beimpften Gewebe erst 5—7 Tage später zu Gewebekulturen zu verarbeiten.

Züchtungsplasma und Gewebsfragmente wurden nach der Bebrütung getrennt auf ihren etwaigen Virusgehalt geprüft. Das Plasma 4—5 Tage lang gezüchteter Gewebekulturen wurde auf Kaninchenhornhaut verimpft; typische Corneaveränderungen konnten mit diesem Plasma jedoch nicht erzielt werden. In dem Gewebe selbst, das etwa 1 Woche lang in lebensfähigem Zustand erhalten werden konnte und dabei auch ein gewisses Zellwachstum aufwies, war während dieser Zeit zum mindesten eine überraschend gute Konservierung des Vaccinevirus möglich. Da er in den während der Gewebezüchtung neu entstandenen Corneaepithelzellen Einschlüsse beobachtete, die er in vivo ohne weiteres als Vaccinekörperchen angesprochen haben würde, neigte GINS damals zu der Ansicht, daß eine gewisse Virusvermehrung in den Explantaten stattgefunden haben dürfte.

In einer späteren Veröffentlichung weiterer Beobachtungen über das Verhalten des Vaccinevirus in der Gewebekultur widerrief GINS [1928 (3)] jedoch seine damalige Auffassung, indem er nunmehr auf Grund inzwischen weiter gewonnener Erfahrungen zu der Ansicht gelangte, daß die früher als GUARNIERISCHE Körperchen gedeuteten Zelleinschlüsse lediglich Degenerationsprodukte von den im Verlaufe der Züchtung der Cornea ausgewanderten und dann absterbenden Epithelzellen dargestellt hätten.

Die mit Hautexplantaten angestellten Untersuchungen über das Verhalten des Vaccinevirus in der Gewebekultur hatten keine so günstigen Ergebnisse bezüglich der Erhaltung des Virus *in vitro*.

Diese Arbeiten von GINS brachten die Versuche einer Züchtung des Vaccinevirus *in vitro* mit Hilfe der Methode der Gewebekultur zunächst zu einem Abschluß. Obwohl die bislang erzielten Ergebnisse als durchaus ermutigend bezeichnet werden konnten, wandte man sich bei weiteren Züchtungsversuchen wieder mehr den in der Bakteriologie gebräuchlichen Methoden zu. Es vergingen nunmehr nahezu 10 Jahre, bis erneute Untersuchungen über die Kultivierbarkeit des Pockenerregers in Gewebekulturen aufgenommen wurden.

Zunächst beschäftigte sich wieder PLOTZ (1922) mit der Frage einer Anwendung der Explantationstechnik für derartige Versuche. Als Züchtungsgefäße benutzte er kleine PETRI-Schalen, in denen kleingeschnittenes mit Vaccinevirus infiziertes Hodengewebe 5—6 Tage lang in Kaninchenplasma gezüchtet wurde. Subkulturen wurden so angelegt, daß zu den infizierten und bereits bebrüteten Geweben wieder neue frisch entnommene Hodenstückchen zugesetzt wurden. Auf diese Weise ließ sich das Vaccinevirus 54 Tage lang durch 9 Passagen züchten. Die Virulenzbestimmung der Kulturen erfolgte durch Einreiben bzw. Einspritzung der Gewebestückchen in Haut, Hornhaut und Hoden von Kaninchen. PLOTZ glaubte annehmen zu dürfen, daß das Vaccinevirus in seinen Versuchen nicht lediglich konserviert und von der einen auf die andere Gewebekultur übertragen worden ist, sondern daß vielmehr eine kulturelle Virusvermehrung in den Gewebekulturen stattgefunden hätte. Er machte für die

Richtigkeit seiner Annahme geltend, daß ein Virusnachweis in gewebe- und plasmafreien Kontrollen schon nach 24 Stunden nicht mehr gelang.

Weiterhin wurde von PLOTZ die Beobachtung gemacht, daß mit Variola-Vaccinevirus infizierte Gewebekulturen, welche vor der Bebrütung geprüft keine cornealen Veränderungen hervorzurufen vermochten, eine während der Bebrütung zunehmende Virulenz zeigten. Schließlich weist PLOTZ noch darauf hin, daß die Übertragung des Vaccinevirus in den Gewebekulturen von Fragment zu Fragment nicht allein durch direkten Kontakt der Gewebestückchen stattfindet, sondern daß die Infektion der neu hinzugefügten Gewebe auch dann erfolgt, wenn infizierte und frische Gewebestückchen sich nicht berühren.

HACH (1925) stellte ähnliche Versuche an, jedoch benutzte er an Stelle der PETRI-Schalen GABRITSCHESKY-Schalen. Um von vornherein ein bakteriologisch sicher steriles Ausgangsmaterial zu erhalten, wurde Vaccinevirus nach dem Verfahren von NOGUCHI [1915/18 (2, 3)] in Kaninchenhoden eingespritzt. 5—6 Tage nach der Impfung wurden Hoden und Milz dieser Tiere zu Gewebekulturen in GABRITSCHESKY-Schalen verarbeitet. Als Nährmedium diente ein Gemisch von normalem Kaninchenplasma und Ringerlösung. Die Bebrütung erfolgte 5—12 Tage lang bei 37—38° C. Auf Grund des günstigen Einflusses, den nach den Angaben von STEINHARDT und Mitarbeitern gut wachsendes Gewebe auf die Entwicklung des Vaccinevirus in vitro haben sollte, setzte HACH zu den das Virus bereits enthaltenden Gewebestückchen noch Milz- oder Nierenfragmente neugeborener Kaninchen hinzu.

Die Prüfung der Virulenz dieser Kulturen nahm HACH nach CALMETTE und GUÉRIN oder durch Verimpfung auf die Kaninchenhornhaut vor. Mit 5—12 Tage alten Gewebekulturen wurden an der Kaninchenhaut konfluierende oder fast konfluierende hämorrhagische Eruptionen und an der Kaninchen-cornea spezifische Keratitiden mit regelmäßig gelingendem Nachweis der GUARNIERISCHEN Einschlußkörperchen erzeugt. Deutliche Unterschiede in der Virulenz der Hoden- und Milzkulturen konnten nicht beobachtet werden.

Während der längsten über 12 Tage sich erstreckenden Züchtungszeit bei 37° C schien eine nachweisbare Virulenzverminderung in der Gewebekultur nicht stattgefunden zu haben. Dies wurde durch Haut- und Hornhautimpfungen an Kaninchen mit fallenden Mengen infizierter Milz- und Hodenexplantate ermittelt.

Ob gutes Gewebswachstum einen besonders günstigen Einfluß auf die Erhaltung und Vermehrung des Vaccinevirus in vitro hatte, vermochte HACH nicht festzustellen. Vielmehr glaubte er aus seinen Beobachtungen herleiten zu können, daß die Impfungen mit gut gewachsenen Milz- und Hodenexplantaten keinen Virulenzunterschied gegenüber den Impfungen mit Explantaten aufwiesen, die keinerlei Wachstum gezeigt hatten. Auch durch den Zusatz frischen Gewebes neugeborener Kaninchen zu den infizierten Explantaten schien keine Begünstigung der Vaccinevirusentwicklung stattgefunden zu haben.

Über die Durchführung von Gewebekulturpassagen werden von HACH keine Angaben gemacht, so daß trotz der in mancher Hinsicht verbesserten Technik die Ergebnisse HACHS nicht die Erfolge von STEINHARDT und Mitarbeitern erreicht haben.

Zusammenfassend läßt sich über die Ergebnisse der Züchtungsversuche von PLOTZ und HACH folgendes feststellen: von einer Dauerzüchtung des Vaccine-

virus mit den beiden Methoden konnte noch nicht gesprochen werden. Die Versuche wiesen jedoch darauf hin, daß zum mindesten die Möglichkeit einer Übertragung, eines Weiterlebens und einer Konservierung des Vaccinevirus von Gewebekultur zu Gewebekultur bestand.

Einen wesentlich anderen Weg der Gewinnung von Vaccinevirus in der Gewebekultur schlugen CRACIUN und OPPENHEIMER (1925/26) ein. Sie gingen von der Auffassung aus, daß das ätiologische Agens in jenen Körperchen zu suchen wäre, die von CALMETTE und GUÉRIN (1901), von PROVAZEK [1905/07 (1, 2, 3)], PASCHEN [1906, 1907, 1913 (1, 2, 3)], HALLENBERGER (1917) u. a. beschrieben worden sind. Diese als Vaccinegranula bezeichneten Gebilde wurden dadurch so rein wie möglich gewonnen, daß sie aus glycerinierter Kälberlymphe durch Differentialzentrifugierung nach McCALLUM und OPPENHEIMER (1922) ausgeschleudert wurden. Die Granula wurden zweimal oder auch noch mehrmals in LOCKESCHER Lösung gewaschen und wieder zentrifugiert. Auf diese Weise ließen sich die Vaccinegranula von allen bakteriellen und cellulären Bestandteilen befreien.

Die Züchtungsversuche dieser Granula erfolgte zunächst hauptsächlich in Eintropfenkulturen embryonaler Kaninchencornea in homologem Heparinplasma. Die Infektion der Corneafragmente geschah durch Zusatz einer möglichst geringen Vaccinegranulamenge mittels einer Capillarpipette. Die Gewebekulturen wurden alle 3—7 Tage mit LOCKESCHER Lösung gewaschen und zu neuen Corneastückchen in frischen Plasmatrophen hinzugesetzt.

Entsprechend den Beobachtungen von STEINHARDT, ISRAELI und LAMBERT konnten auch CRACIUN und OPPENHEIMER feststellen, daß lebende und sich vermehrende Zellen eine unerläßliche Notwendigkeit für die Vermehrung des Vaccinevirus — hier der Granula — sind und daß das Virus eine enge Symbiose mit den Zellen eingeht. Mit dem Absterben der Gewebekulturen fand auch gleichzeitig ein Absterben des Virus statt. In Verbindung mit lebenden Geweben konnten die Vaccinegranula 71 Tage *in vitro* am Leben erhalten werden. Ob eine mengenmäßige Zunahme der Granula *in vitro* erfolgt war, konnte morphologisch nicht ermittelt werden, da ihre Differenzierung von unspezifischen bereits normalerweise in den Gewebekulturen vorkommenden Granula nicht möglich war. CRACIUN und OPPENHEIMER glaubten jedoch eine Virulenzzunahme dieser Granula mit zunehmender Züchtungsdauer beobachtet zu haben.

Die Untersuchungen von PARKER und NYE (1925), welche etwa zu gleicher Zeit wie die von HACH durchgeführt und veröffentlicht wurden, brachten den ersten größeren Erfolg bezüglich einer längeren ununterbrochenen Züchtung des Vaccinevirus mit Hilfe der Gewebekultur. PARKER (1924) explantierte zunächst das Hodengewebe von Kaninchen mit einer Orchitis vaccinica in normalem Plasma als Eintropfenkultur und bettete diese Hodenkulturen alle 5—7 Tage um, wobei er zu den einzelnen Kulturen stets frisches normales Hodengewebe hinzusetzte, wenn das Wachstum der Explantate nachließ. Auf diese Weise vermochte PARKER das Vaccinevirus zunächst 54 Tage lang durch 9 Passagen zu führen und virulent zu erhalten. PARKER glaubte bei diesen Versuchen bereits eine deutliche Vermehrung des Vaccinevirus beobachtet zu haben; die Virulenzprüfung der einzelnen Subkulturen erfolgte durch Verimpfung derselben auf die Cornea, Haut und Hoden von Kaninchen.

Während PARKER als Ausgangsmaterial seiner Kulturen bereits infizierte Kaninchenhoden benutzte, schlugen im Anschluß daran PARKER und NYE

einen etwas anderen Weg ein, indem sie an die Erfahrung von WOLLBACH und SCHLESINGER (1923) bei der Züchtung des Felsenbergfleckfiebers anknüpften. Sie verwandten nunmehr normales Kaninchenhodengewebe, das sie kurz vor Anlegen der Gewebekulturen 5 Minuten lang in eine glycerinierte vaccinevirus-haltige Kaninchenhodenumulsion tauchten, welche 71 Tage lang im Eisschrank gehalten worden war, um zuvor alle in ihr enthaltenen lebenden Zellen zum Absterben zu bringen. Die Kulturen wurden alle 5—7 Tage umgebettet, wobei stets frische normale Hodenstückchen zugesetzt wurden. Bis zur 18. Passage war es möglich, noch eine ganz erhebliche Virulenz der Kulturen nachzuweisen. Im Verlaufe der dann noch folgenden Passagen kam es allerdings zu einer kontinuierlichen Virulenzverminderung. Nach viermonatiger Züchtung durch 24 Passagen war die Virulenzabnahme bereits so groß geworden, daß das Vaccinevirus nur noch durch Verimpfung auf die auch noch für sehr kleine Virusmengen empfänglichen Kaninchenhoden festgestellt werden konnte.

Mittels eines besonderen Titrationsverfahrens versuchten PARKER und NYE eine während der Gewebekulturpassagen stattgefundene Virusvermehrung zu beweisen. Die Titration wurde so ausgeführt, daß die ganze Eintropfenkultur mit 1,0 ccm Ringerlösung fein zerrieben und 5 Minuten lang zentrifugiert wurde. Von der dann überstehenden Flüssigkeit wurden verschiedene Verdünnungen hergestellt und normalen Kaninchen intradermal injiziert. Von der 3. Passage ab konnte zunächst eine fortdauernde Zunahme des Virusgehaltes der einzelnen Kulturen festgestellt werden, die mit der 11. Passage das 51 000fache der Virusmenge der Ausgangskultur erreicht hatte. Worauf die während der späteren Passagen einsetzende Virulenzabnahme zurückgeführt werden konnte, dürfte nicht ohne weiteres zu ermitteln sein; jedenfalls geben PARKER und NYE keine Erklärung dafür.

Der Frage, ob die Virusvermehrung in dem cellulären Anteil der Kultur oder im Plasma erfolgt, versuchten PARKER und NYE auf folgende Weise näherzukommen: ein Stückchen einer virushaltigen Gewebekultur wurde in einem Plasmatrophen, der einen etwa 1,0 cm langen Plasmafortsatz besaß, gebracht. Nach 7tägiger Bebrütung wurden Gewebsstück und Plasmafortsatz getrennt und an Kaninchen auf ihren Virusgehalt geprüft. Es ergab sich, daß das Hodenfragment eine beträchtliche Virulenz, das Plasmagemisch dagegen überhaupt keine nachweisbare Virulenz besaß. Hieraus dürfte also in Übereinstimmung mit anderen bereits vorliegenden Beobachtungen hervorgehen, daß die Virusvermehrung auch *in vitro* in engstem Zusammenhang mit den Zellen erfolgt. Allerdings konnte noch nicht festgestellt werden, ob die Viruskultur intra- oder extracellulär vor sich geht.

In Verbindung mit diesen Züchtungsversuchen des Vaccinevirus in der Eintropfenkultur versuchten PARKER und NYE erstmalig, auch CARREL-Schalen zu verwenden, vermutlich mit der Absicht, Vaccinevirus in größeren Mengen *in vitro* darzustellen. Als Medium diente eine Mischung von Kaninchenplasma, Hühnerembryonalextrakt und eine mit Vaccinevirus infizierte Kaninchenhodenumulsion. Zu diesem Gemisch wurden mehrere Stückchen eines 14 Tage alten Hühnerembryos hinzugesetzt. Obwohl diese Gewebekulturen in den CARREL-Schalen gutes Wachstum aufwiesen, konnte nach 19tägiger Bebrütung weder in dem cellulären noch in dem zellfreien Anteil der Kultur durch Verimpfung auf Kaninchenhoden Virus nachgewiesen werden. Auch in Röhrenkulturen,

die ein Stückchen Kaninchenhodengewebe und ein Gemisch von Hühnerembryonalextrakt und mit Ringerlösung verdünntes Gewebekulturvirus enthielten, ließ sich das Vaccinevirus nach kürzerer Zeit nicht mehr feststellen.

MINERVIN und SCHMERLING (1926) untersuchten in Hodengewebekulturen, wie lange das Vaccinevirus in vitro am Leben bleibt. Passagen wurden allerdings nicht ausgeführt, sondern lediglich die Virulenz bis zum 18. Züchtungstage der Hodenkultur geprüft. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß schon in der einmaligen Hodenkultur während der ersten 12 Züchtungstage eine Vermehrung des Vaccinevirus stattfand, vom 12.—18. Tage das Virus nur noch überlebte und nach dem 18. Tage abzusterben begann. Aus diesen Beobachtungen geht wieder hervor, daß zwischen Lebensfähigkeit und Vermehrung des Virus und der Lebensfähigkeit der Gewebekultur engste Beziehungen bestehen. Das Virus war sowohl in dem Gewebsfragment wie auch in dem Züchtungsplasma nachweisbar.

An die Arbeiten von PARKER und NYE, welche für die weiteren Züchtungsversuche des Pockenerregers wie auch der anderen Virusarten als richtunggebend bezeichnet werden können, knüpften die Versuche von HAAGEN [1928 (1)] an. Als Ausgangsvirus diente hier eine Neurolapine des Reichsgesundheitsamtes und als Kulturmedium lediglich Plasma und Gewebe von Kaninchen, da vermutet werden konnte, daß die günstigsten Züchtungsbedingungen für ein bereits lange am Kaninchen adaptiertes Vaccinevirus durch ein möglichst homogenes Nährmedium geschaffen sein würden.

Die ersten Züchtungsversuche hatten ein so gutes Ergebnis bezüglich Dauer, Anzahl der Passagen und Virusvermehrung während der Kultivierung, daß wohl mit Recht hier eine gelungene Dauerkultur des Vaccinevirus angenommen werden konnte. Bei regelmäßigem Umbetten der Kulturen in Abständen von etwa 1 Woche unter Zusatz von frischen normalen Gewebefragmenten war es möglich, den Neurolapinestamm zunächst bereits 8 Monate lang durch 37 Passagen zu züchten. Die Passagenzahl hat sich später auf weit über 100 ohne Zwischenschaltung von Tierpassagen erhöhen lassen. In der 37. Generation betrug die durch die dauernde Teilung der einzelnen Subkulturen erfolgte rein mechanische Aufteilung des Virus gegenüber der Ausgangsvirusmenge rechnerisch bereits das 88 billionenfache. Dieser Aufteilungsfaktor dürfte aber in Wirklichkeit noch ein Vielfaches betragen haben, da in jeder einzelnen Passage beim Umbetten der einzelnen Kulturfragmente große Virusmengen in dem alten Plasma und den zurückbleibenden Geweberesten unberücksichtigt blieben. Im Gegensatz zu den Beobachtungen von PARKER und NYE sowie bisher auch aller anderen Autoren bewahrten die Kulturen von HAAGEN auch noch in der höchsten Gewebekulturpassage eine Virulenz, die mindestens jener des Ausgangsvirus entsprach. In manchen Gewebekulturen ließ sich sogar eine gewisse Virulenzsteigerung feststellen.

Um neben der Bestimmung der Gesamtvermehrung des Virus während der Züchtung noch die Vermehrung von Kultur zu Kultur auch möglichst quantitativ zu erfassen, wurden von HAAGEN in Gemeinschaft mit GILDEMEISTER und HEUER (1928) entsprechende Versuche mit dem Gewebekulturvirus vorgenommen. Die Prüfung erfolgte mittels der intratestalen Impfungsmethode von OTHAWARA (1922), die nach den ausgedehnten Untersuchungen von GILDEMEISTER und HEUER (1928) noch so geringfügige Virusmengen, die im Corneaversuch

nicht mehr nachweisbar sein würden, festzustellen gestattet. Diese Auswertung des Kulturvirus wurde *so* vorgenommen, daß eine Anzahl von Kulturen gemischt und von diesen Verdünnungen in fallenden Mengen bis zu 1:1 Million hergestellt und letztere Kaninchen intratestal eingespritzt wurden. Aus dieser Prüfung konnte hergeleitet werden, daß während der Kultivierung von Passage zu Passage nicht nur keine Virulenzabnahme stattfand, sondern eher sogar eine Zunahme der Virulenz zu verzeichnen war, denn noch bei einem Titer von 1:1 Million wurde von den späteren Subkulturen eine Orchitis vaccinica bei den Kaninchen hervorgerufen. Die quantitative Auswertung stellte also eine regelmäßige Vermehrung des Vaccinevirus von Gewebekultur zu Gewebekultur fest; daneben ergab sie aber auch, daß das Virus während der Kultivierung in seiner Virulenz nicht nur gleich geblieben war, sondern eher sogar eine Steigerung derselben erfahren hatte.

Auch andere Gewebearten wie Milz und Hoden von Kaninchen erwiesen sich zur Züchtung des Vaccinevirus als brauchbar. Hier ist besonders noch Kaninchenlebergewebe zu erwähnen. In Fibroblastenkulturen gelang es HAAGEN dagegen nicht, das Vaccinevirus zur Vermehrung zu bringen. Es erfolgten mit diesem Gewebe lediglich eine Konservierung und Übertragung während einiger Fibroblastenpassagen; aber bereits nach verhältnismäßig kurzer Zeit war in den Gewebekulturen kein Virus mehr nachweisbar. Eine gewisse Virusvermehrung schien jedoch in explantierten Blutmonocyten und vielleicht auch in anderen weißen Blutzellen stattzufinden.

Aus diesen Versuchen von HAAGEN geht weiterhin hervor, daß der Vaccinerreger zu bestimmten Zellarten eine besondere Affinität besitzen dürfte. Fibroblasten scheinen nach den vorliegenden Beobachtungen für Leben und Vermehrung des Virus keine besondere Bedeutung zu haben. Mehrere Zellarten enthaltende Organgewebekulturen, wie Hoden, Lunge, Hornhaut u. a. m. erwiesen sich jedoch hierzu als geeignet. Vor allem dürften wohl die Epithel- und Endothelzellen die hauptsächlichsten Träger der Virusvermehrung sein.

STOEL (1931) stellte Kulturversuche mit einem Neurovaccinevirus an; es gelang ihm, das Virus sowohl mit embryonalem Hühnergewebe als auch mit erwachsenem Gewebe wie mit Milz oder Hoden von Kaninchen zu züchten. Bei Verwendung von Hühnersarkomkulturen blieb das Vaccinevirus nur bis zur 1. Generation am Leben. STOEL konnte beobachten, daß eine Vermehrung des Pockenerregers *in vitro* nur in Gegenwart lebender Zellen stattfand und vermutete sogar, daß dieses Virus überhaupt nur intracellulär oder doch in unmittelbarer Nachbarschaft mit lebenden Zellen zu bestehen vermag.

NAUCK und PASCHEN (1931/32/33) berichteten verschiedentlich über Züchtungsversuche des Vaccinevirus in Eintropfgewebekulturen. Während bisher als Ausgangsmaterial für diese Art von Kulturen meist infizierte Kaninchenhoden benutzt worden waren, gelang es diesen Autoren, das Pockenvirus auch bei Verwendung von humanisierter Lymphe unmittelbar *in vitro* zusammen mit normalem Kaninchenhodengewebe oder Milzgewebe in Kaninchenplasma und Milzextrakt fortzuzüchten. Wie PARKER und NYE und HAAGEN führten auch NAUCK und PASCHEN die Subkultivierung des Virus durch Halbierung der bereits bebrüteten Gewebekulturen und Übertragung dieser beiden Hälften in neue Plasmotropfen unter Zusatz frischer Organstückchen durch. Nach etwa 1jähriger Züchtung bei 5—6tägiger Bebrütung der einzelnen Subkulturen hatten

NAUCK und PASCHEN 70 Passagen erzielt, und diese Zahl erhöhte sich später nach einer weiteren Mitteilung sogar auf 110.

Wie aus den Virulenzprüfungen an der Kaninchenhornhaut und Kaninchenhaut festgestellt werden konnte, hatte im Verlauf der Züchtung besonders von der 20. Subkultur an eine erhebliche Zunahme der Virulenz stattgefunden, die einen Titer von 1:4 Millionen erreichte. Eine qualitative Änderung der Viruseigenschaften, insbesondere die Entwicklung einer Neigung zu Hämorrhagien und Nekrosebildungen, war nicht eingetreten. Andererseits behielt ein neurolapiner Vaccinestamm auch während der Züchtung die Eigenschaft, auf der Kaninchenhaut derartige hämorrhagische und nekrotische Prozesse hervorzurufen.

Diese Tatsache, daß ein gezüchtetes Virus seine ursprünglichen Eigenschaften zu behalten vermag, wird von NAUCK und PASCHEN als besonders wertvoll und ausschlaggebend für die Frage der Gewinnung eines Pockenimpfstoffes für den Menschen in der Gewebekultur gehalten.

KRONTOWSKI, JAZIMIRSKA-KRONTOWSKA und SSAWITZKA (1933/34) züchteten ein bereits von HAAGEN durch 41 Passagen in Berlin kultiviertes Neurovaccinevirus, das in einer lebenden Eintropfenkultur nach Kiew geschickt worden war, ohne Schwierigkeiten regelmäßig mit gutem Erfolg weiter. Hierbei wurden als Gewebezusatz zum Teil 2—4wöchige menschliche Embryonen verwandt, daneben außerdem Hühnerembryonalgewebe, Kaninchenhoden und Kanincheniere. Mit menschlichem Embryonalgewebe in Hühnerplasma und Hühnerembryonalextrakt wurde über eine Züchtung durch 15 Passagen berichtet, wobei auch in diesem Gewebe eine ausreichende Virusvermehrung festgestellt werden konnte. Bemerkenswerterweise führte die 5. Subkultur dieser Neurovaccine mit menschlichem Embryonalgewebe bei der Prüfung am Kaninchen nach GROTH weder zu Hämorrhagien noch zu Nekrosebildungen, während dies bei den Kulturen mit Kaninchengeweben unverändert der Fall war.

2. Kultivierung des Vaccinevirus in größeren Mengen.

a) Züchtung in Carrel-Schalen und Flaschen.

Während also besonders durch die Versuche von PARKER und NYE, von HAAGEN und von NAUCK und PASCHEN bewiesen wurde, daß eine dauernde Reinkultivierung des Vaccinevirus in Eintropfenkulturen, welche echte Gewebekulturen mit dauernder Zellvermehrung darstellen, möglich ist, entwickelte sich daneben bereits ein Verfahren, um im Gegensatz zu den Eintropfenkulturen, welche jeweils nur kleine Virusmengen liefern, auf einem Mal auch größere Virusmengen *in vitro* zu gewinnen.

Mit derartigen Versuchen beschäftigten sich erstmalig CARREL und RIVERS (1927), welche zu diesem Zwecke die sogenannten CARREL-Schalen verwandten. Von einem Kaninchenhoden mit Orchitis vaccinica wurde eine Emulsion bereitet, welche pro 1,0 ccm 10000 Vaccineeinheiten enthielt. Diese Emulsion wurde nochmals um das 10—100fache mit Tyrode-Lösung verdünnt und dann in Mengen von je 0,5 ccm zu je 1,5 ccm des Kulturmediums in die CARREL-Schalen gefüllt. Als Gewebezusatz diente zerkleinertes Hühnerembryonalgewebe (Haut, Hornhaut und Gehirn). 1,0 ccm einer solchen Primärkultur enthielt dann 25 bzw. 250 Vaccineeinheiten, also so geringe Virusmengen, daß eine Cutan-

reaktion beim Kaninchen nicht mehr ausgelöst werden konnte. Als Grundlage des eigentlichen Züchtungsmediums diente geronnenes Hühnerplasma. Nähere Angaben über dieses Kulturverfahren werden in dem Abschnitt über die Anlage von Gewebekulturen zur Vaccineviruszüchtung gemacht. Durch Waschen und Zusatz von frischem Embryonalextrakt erfolgte eine Kultivierung bis zu einem Monat. Bereits nach 8tägiger Züchtung war eine beträchtliche Vermehrung des Vaccinevirus eingetreten, denn 1,0 ccm des Substrates enthielt dann bereits 10000 bzw. 100000 Vaccineeinheiten. Auf Grund dieser Erfolge wiesen bereits CARREL und RIVERS auf die Möglichkeit einer praktischen Anwendung derartigen Kulturvaccinevirus im Sinne eines Ersatzes der Kälberlymphe für Impfzwecke beim Menschen hin, denn sie glaubten, daß bereits von einem einzigen Hühnerembryo ebensoviel Impfstoff wie von einem Kalbe gewonnen werden könnte.

Für Züchtungsversuche in einem entsprechenden Nährmedium wählten KRONTOWSKI und Mitarbeiter [1934 (2)] ein Dermovaccinevirus, ein Neurovaccinevirus und eine humanisierte Lymphe. Mit der Dermovaccine (Kälberlymphe mit einmaliger Kaninchenhodenpassage) erfolgte nach 4—5tägiger Bebrütung bei 37° C die Subkultivierung derart, daß je 0,2 ccm Flüssigkeit der alten Kultur zur Weiterzüchtung auf neue CARREL-Schalen verimpft wurden. Bereits in den ersten Passagen trat eine erhebliche Zunahme des Virustiters ein. Die Virulenzbestimmung fand nach der Technik von GROTH [1921 (2)] statt. Während das Virus der Ausgangskultur nur in einer Verdünnung von 1:10 positive Reaktionen ergab, besaßen die Subkulturen der 2. Passage bereits einen Titer von 1:10000 und jene der 3. Passage sogar von 1:1 Million. Dieser Virulenzgrad blieb auch im Verlaufe vieler Passagen ohne Schwankungen erhalten.

Die weiterhin zur Züchtung verwandte Neurovaccine stammte aus der 41. Hodengewebekultur von HAAGEN. Die Passagen dieser Eintropfenkultur besaßen einen sehr hohen Virulenzgrad, denn noch mit einem Titer von 1:100000 wurden beim Kaninchen sehr starke Reaktionen erzielt. Auch dieses Virus ließ sich ohne Schwierigkeiten mit kräftiger Virusvermehrung nach der Methode von CARREL und RIVERS züchten. Die bereits von HAAGEN, GILDEMEISTER und CRODEL (1932) gemachte Beobachtung, daß die Neigung der Neurovaccine zu Nekrosen und Hämorrhagien auch während der Züchtung erhalten bleibt, konnte von KRONTOWSKI und Mitarbeitern bestätigt werden. Die Neurovaccine war nicht wie die Dermovaccine mit Hühnerembryonalgewebe, sondern mit Nierengewebe junger Kaninchen kultiviert worden. Auch dieses Gewebe eignet sich sehr gut zur Züchtung des Vaccinevirus; noch in Verdünnungen von 1:1 Million wurden positive Reaktionen erzielt.

Das Material für die Züchtungsversuche der humanisierten Lymphe stammte entweder unmittelbar aus dem Pustelinhalt von geimpften Kindern oder vom Kaninchenhoden, der zuvor mit Lymphe von Kindern beimpft worden war. Bei Verwendung von humanisierter Lymphe wurde ein relativ nur wenig virulentes Ausgangsmaterial verwandt, da der Pustelinhalt bereits entnommen werden mußte, bevor Reife der Pusteln eingetreten ist, um die Gefahr der bakteriellen Verunreinigung zu vermeiden. Um genügend Material für mehrere Kulturen zu bekommen, mußte die Pustelflüssigkeit außerdem erheblich verdünnt werden, so daß die endgültige Virusverdünnung in den CARREL-Schalen 1:500 betrug.

Während der Züchtung kam es jedoch in den nachfolgenden Passagen zu einem relativ langsamen, aber allmählichen Ansteigen des Titers. Hämorrhagien und Nekrosen wurden nach intradermaler Impfung des Kulturvirus an Kaninchen nicht beobachtet.

Außerdem wurde von KRONTOWSKI und Mitarbeitern ein humanisierter Virusstamm verwandt, der eine einmalige Passage durch Kaninchenhoden durchgemacht hatte. Mit diesem Virus wurde eine stärkere Vermehrung in der Kultur erreicht als mit der ursprünglichen humanisierten Lymphe, aber nach Verimpfung auf Kaninchen führte dieses Virus nunmehr auch zu Nekrosen und Hämorrhagien.

Im Anschluß an die Versuche von CARREL und RIVERS führten MAITLAND und MAITLAND (1928) ein insofern neuartiges Züchtungsverfahren ein, als sie den geronnenen Plasmaanteil des Kulturmediums durch eine Mischung von Serum und Tyrode-Lösung ersetzten. Als Ausgangsmaterial für das Vaccinevirus diente infiziertes und typische Veränderungen zeigendes Kaninchenhodengewebe, das in einer m/50-Phosphatlösung (p_H 7,6) fein zerrieben und dann zentrifugiert wurde. Das Anlegen der Kulturen geschah folgendermaßen: etwa 0,66 ccm fein zerkleinerter Hühnerniere wurde in einen Kolben gefüllt und mit 1,33 ccm der überstehenden virushaltigen Flüssigkeit des Hodengewebezentrifugates versetzt; nach vierstündigem Aufenthalt im Kühlraum wurden 12,0 ccm Tyrode-Lösung und 0,6 ccm Hühnerserum zugefügt. Je 2,0 ccm dieses Gemisches kamen in CARREL-Schalen (Typ D) und wurden bei 37° C bebrütet. Passagen wurden so durchgeführt, daß die überstehende Flüssigkeit einer Kulturschale auf eine neue Schale, welche frisches Nährmedium (Nierengewebe und Hühnerserum-Tyrode-Lösung) enthielt, übertragen wurde. Auf diese Weise wurden zunächst 4 Passagen in Abständen von 5 Tagen durchgeführt. Während dieser Zeit ließ sich eine Virusvermehrung von 25 mal 10^6 durch Titration an der Kaninchenhaut feststellen. MAITLAND und MAITLAND hatten ein Gewebewachstum in den Kulturschalen mit Sicherheit nicht beobachtet. Man könnte daher auf Grund der vorliegenden Ergebnisse und dieser Feststellung des Fehlens von Zellvermehrung schließen, daß hier eine Vermehrung des Vaccineerregers in Abwesenheit lebender Zellen stattgefunden hätte.

Dieses Ergebnis würde weiterhin zunächst nichts weniger bedeutet haben, als daß die bisher allgemein gewonnene Ansicht von der Notwendigkeit der Gegenwart lebender Zellen zur Erhaltung und Vermehrung des Vaccinevirus, wie der Virusarten überhaupt, in vitro nicht zutreffend war. Diese Angaben von MAITLAND und MAITLAND bedurften daher einer besonders gründlichen Überprüfung, welche auch alsbald von RIVERS, HAAGEN und MUCKENFUSS (1929) durchgeführt wurde. Sie gingen zu diesem Zwecke so vor, daß sie Vaccinevirkulturen nach der von MAITLAND und MAITLAND angegebenen Technik anlegten. Teils wurde den CARREL-Schalen zerkleinertes frisches, teils aber auch durch zehnmaliges abwechselndes Gefrieren in Kohlensäureschnee und Wiederauftauen in heißem Wasser sicher abgetötetes Hühnernierengewebe zugesetzt. Nach 3, 4 und 5tägiger Bebrütung dieser Kulturen bei 37° C wurden die Gewebestückchen entnommen und zu Eintropfenkulturen üblicher Art verarbeitet. Es ergab sich nun, daß schon 5 Tage im MAITLAND-Medium gewesene Gewebestückchen noch eine gute Wachstumsfähigkeit in Eintropfenkulturen zeigten, und weiterhin, daß auch von MAITLAND und MAITLAND eine Vaccinevirus-

vermehrung nur in Gegenwart lebender und vermehrungsfähiger Zellen erzielt worden war.

Bei dieser Gelegenheit ist darauf hinzuweisen, daß Versuche einer Züchtung des Variola-Vaccinevirus in einem flüssigen Nährmedium unter Zusatz normaler Zellen bereits auf das Jahr 1902 zurückgehen. Damals impfte ISHIGAMI sterile Pockenlymphe in ein Medium, das als Hauptbestandteil Epithelzellen noch nicht geimpfter Tiere enthält. Die Verdünnung des Vaccinevirus in diesem Nährmedium betrug 1:1000. Nach 5—7tägiger Bebrütung bei 37° C wurde die erste Passage derart angelegt, daß 1 Teil der Ausgangskultur zu 1000 Teilen des frischen Nährmediums zugesetzt wurde. In entsprechender Weise erfolgten die weiteren Passagen. Zur Kontrolle diente eine mit demselben, aber zellfreien Nährmedium verdünnte Lymphe. Während die mit den Kontrollverdünnungen am Kalbe vorgenommenen Impfungen negativ verliefen, wurden mit dem mit den Zellen bebrüteten Virus typische Pusteln erzeugt.

NYE und PARKER (1929) versuchten ebenfalls, das Vaccinevirus in einem Medium, das an Stelle lebender Zellen abgetötetes Gewebe enthielt, zu kultivieren. Diese Versuche verliefen gleichfalls negativ. In weiteren Untersuchungen stellten diese Autoren außerdem fest, daß kultiviertes Vaccinevirus nach 20 Minuten langer Erhitzung auf 55° C zerstört wurde. Bei einer Temperatur von 37,5° C wurde das Virus dagegen erst nach 24 Stunden abgetötet. Die beste pH-Konzentration, bei welcher sich das gezüchtete Virus im Eisschrank oder in Glycerin konservieren ließ, wurde bei etwa 7,0 ermittelt. Eine Filtration von zellfreiem Kulturvirus durch bakteriendichte MANDLER-Kerzen gelang NYE und PARKER nicht. Die Virusfreiheit des Filtrates wurde nicht nur durch Verimpfung auf die Kaninchenhaut, sondern auch kulturell durch Zusatz des Filtrates zu Gewebekulturen von normalem Kaninchenhoden geprüft. Durch Verimpfung der 3. Gewebekulturpassage wurde keinerlei Virus festgestellt, so daß angenommen werden kann, daß im Filtrat auch nicht mehr nachweisbare Spuren von Virus vorhanden gewesen waren.

Von CICINNATI (1929) wurde das Vaccinevirus in CARREL-Schalen zusammen mit zerkleinertem Hühnerembryonalgewebe oder auch mit Hühnerleukocyten im Hühnerplasma gezüchtet. Im Vergleich zu der gewöhnlich sehr großen Vermehrungsfähigkeit der Bakterien bei der Kultivierung auf künstlichen Nährböden vermochte CICINNATI auch im Gegensatz zu den Erfahrungen der meisten anderen Autoren nur eine verhältnismäßig geringe Vermehrung des Vaccinevirus in vitro festzustellen. Immerhin erzielte auch er bei einer 12tägigen Züchtungsperiode eine etwa 750—1000fache Vermehrung des Virus, wobei aber in den einzelnen Kulturen beträchtliche Schwankungen des Vermehrungskoeffizienten bestanden. Leukocyten führten ein stärkeres Viruswachstum als das Hühnerembryonalgewebe herbei.

CICINNATI betonte als besondere Vorzüge der Viruskulturen ihre Bakterienfreiheit sowie die Billigkeit ihrer Herstellung, denn er nahm an, daß mit einem Hühnerembryo oder der entsprechenden Menge von Fragmenten mit Leukocyten ebensoviel Pockenlymphe hergestellt werden könnte wie an einem Kalb, und damit wies dieser Autor bereits auf die Möglichkeit der Anwendung von Kulturvirus für Züchtungszwecke hin.

EAGLES und McCLEAN (1929/30/31) knüpften an die von CARREL und RIVERS angegebene Methode der Vaccineviruszüchtung in CARREL-Schalen an. Sie

gingen bei ihren Experimenten von infektiösem Hodengewebe (Dermovaccine) als Virusmaterial aus und legten die Kulturen unter Verwendung von Hühnerplasma, Hühnerembryonalextrakt, Embryonalgewebe und Tyrode-Lösung an. Die Züchtung des Vaccinevirus gelang ihnen bis zur 4. Passage, nach welcher eine 5millionenfache Vermehrung des Virus gegenüber der Ausgangsvirusmenge stattgefunden hatte. EAGLES und McClean erhielten jedoch so ungleichmäßige Resultate bezüglich der Virusvermehrung in den einzelnen Kulturen, daß ihnen gewisse Zweifel kamen, ob nur aktiv wachsendes Gewebe eine Virusvermehrung gewährleistet. Sie stützten sich hierbei auch auf die Angaben von MAITLAND und MAITLAND, deren Richtigkeit bezüglich der Züchtung des Virus in Abwesenheit lebender Gewebe jedoch inzwischen von RIVERS, HAAGEN und MUCKENFUSS widerlegt worden war.

MUCKENFUSS und RIVERS (1930) modifizierten das MAITLAND-Medium in der Folge insofern, als sie das Hühnergewebe durch Kaninchengewebe ersetzten. Dieses Gewebe wurde in weiteren Versuchen dann auch von MAITLAND und LAING (1930) benutzt. Das Medium setzte sich nunmehr aus Kaninchenserum, Tyrode-Lösung und zerkleinertem Kaninchengewebe zusammen. Das Vaccinevirus wurde in Gegenwart von Kaninchennierengewebe durch 19 Passagen und in Gegenwart von Kaninchenhodengewebe durch noch 2 weitere Passagen gezüchtet, so daß sich die Kultur im ganzen durch 21 Passagen durchführen ließ. Im Gegensatz zu EAGLES und McCLEAN konnten MUCKENFUSS und RIVERS fast stets eine ganz beträchtliche Virusvermehrung, die von Subkultur zu Subkultur das 10—1000fache betrug, beobachten. Nach einer Bebrütungszeit von 4—7 Tagen wiesen die Kulturen, welche wie bisher in CARREL-Schalen erfolgten, das meiste Virus auf. Das gezüchtete Virus zeigte bei Aufbewahrung im Kühlraum eine erhebliche Stabilität: noch nach 358 Tagen erwies sich das Kulturvirus als virulent.

Auf Grund dieser günstigen Züchtungs- und Konservierungsergebnisse, sowie in Anbetracht des Vorteiles, daß das Vaccinevirus *in vitro* frei von bakteriellen Verunreinigungen gezüchtet werden kann, wiesen auch MAITLAND und LAING auf die Möglichkeit hin, daß das Kulturvaccinevirus als Pockenimpfstoff Verwendung finden könnte.

Kaninchenhoden und -niere erwiesen sich als geeignete Gewebezusätze; in Gegenwart von Milz und Leber dagegen erfolgte keine Vermehrung des Vaccinevirus. Dies war auch nicht unter anaeroben Züchtungsbedingungen unter Zusatz von Kaninchenniere der Fall.

Die letztgenannten Arbeiten brachten den sicheren Beweis dafür, daß eine Dauerzüchtung des Vaccinevirus in größeren Mengen mit Hilfe des nunmehr als „MAITLAND-Verfahrens“ bezeichneten Vorgehens möglich ist.

LI und RIVERS (1930) versuchten das MAITLAND-Verfahren noch weiter zu vereinfachen; sie verfolgten hierbei nunmehr schon das bestimmte Ziel, das Kulturvaccinevirus zur Pockenschutzimpfung zu verwenden. Als Ausgangsvirus für diese Kulturen diente eine Neurovaccine (LEVADITI); sie wurde aus Kaninchenhodengewebe in die Kultur gebracht. Als flüssige Komponente des neuen Züchtungsmediums diente nur reine Tyrode-Lösung ohne Zusatz von Serum oder Plasma, als Gewebezusatz fein zerkleinertes Hühnerembryonalgewebe. Nähere Angaben über die zum Standardzüchtungsverfahren gewordene Technik werden ebenfalls in dem Abschnitt über die Anlage von Gewebekulturen

zur Vaccineviruszüchtung gegeben. Während der Kultivierung in diesem Medium wurden keinerlei Veränderungen der wesentlichen Eigenschaften der Neurovaccine beobachtet. Das Kulturvirus ließ sich lange Zeit hindurch aufheben, um dann wieder als Ausgangsmaterial neuer Kulturen Verwendung finden zu können.

KRONTOWSKI und Mitarbeiter (1933/34) benutzten zur Herstellung großer Virusmengen *in vitro* das von LI und RIVERS modifizierte MAITLAND-Verfahren. Als Ausgangsmaterial dienten in den verschiedenen Versuchsreihen eine bereits reingezüchtete Dermovaccine von erheblicher Virulenz, eine Neurovaccine sowie eine humanisierte Lymphe. Alle drei Virusstämme ließen sich ohne besondere Schwierigkeiten in dem genannten flüssigen Nährmedium züchten.

EAGLES und McCLEAN [1931 (3)] hatten inzwischen ihre Züchtungsversuche des Vaccinevirus in einem von ihnen als zellfrei bezeichneten Medium fortgesetzt. Da sie aber zugegeben hatten, daß das bisher verwandte Medium doch noch kleine Mengen von Gewebsbestandteilen enthalten haben könnte, welche vielleicht schon genügt hätten, um die Virusvermehrung anzuregen, wurde in weiteren Untersuchungen ähnlicher Art wie bisher einer absoluten Zellfreiheit des Mediums erhöhte Aufmerksamkeit zugewandt. Als Medium diente ein Gemisch von Kaninchennierenextrakt, dessen Zellfreiheit im Mikroskop kontrolliert wurde, Kaninchenserum und Tyrode-Lösung. Auf Grund der Erfahrungen von LI und RIVERS, daß die Vaccineviruszüchtung auch in einem serumfreien Medium erfolgen kann, ließen nunmehr auch EAGLES und McCLEAN in ihrem Nährboden das Serum weg. Nach der 6. Virussubkultur in einem derartigen Medium wurde dazu übergegangen, das letztere durch CHAMBERLAND-L 2-Filter zu filtrieren. Im ganzen wurden 7 Subkulturen in Serum-Tyrode-Lösung und 13 Subkulturen ohne Serumzusatz durchgeführt. Serumhaltiges Medium begünstigte die Virusvermehrung allerdings etwas mehr als serumfreier Nährboden. Wurde das Medium vor der Züchtung durch BERKEFELD-N-Filter geschickt, so blieb die Virusvermehrung aus.

Es ließ sich nicht ohne weiteres erklären, worauf diese allein bleibenden abweichenden Ergebnisse von EAGLES und McCLEAN bezüglich der Notwendigkeit lebender Zellen für die Vermehrung des Vaccinevirus *in vitro* zurückzuführen waren, um so mehr, als eine weitere Arbeit von EAGLES und KORDI (1932) ebenfalls über die Züchtung dieses Virus in einem zellfreien Medium durch 10 Passagen berichtete. In diesen Züchtungsversuchen hatten die beiden Autoren eine Virusvermehrung um das 1020fache erreichen können; dabei war der Endtiter der 10. Passage außerdem höher als der in der Ausgangskultur. Bei Benutzung eines entsprechenden zellfreien, aber gefrorenen und wieder aufgetaut gewesenen Mediums wurde die Virusvermehrung jedoch unregelmäßig; es wird daher von EAGLES und KORDI angenommen, daß nur frische Zellsubstanz das Viruswachstum ermöglicht.

Ganz neuerdings wird aber von EAGLES (1935) doch zugegeben, daß in Gegenwart lebender Zellen zweifellos eine bessere Virusvermehrung als in Abwesenheit solcher erreicht wird. Unter Ausschaltung aller Fehlerquellen glaubt EAGLES aber nunmehr mit einem absolut zellfreien Medium gearbeitet zu haben. Eine Mischung von zellfreiem Nierenextrakt, Serum, Tyrode-Lösung und Virus wurde in CARREL-Schalen bei 37° C bebrütet. Es bereitete EAGLES aber auch jetzt wieder die größten Schwierigkeiten, eine fortlaufende Kultur des

Vaccineerreger zu erzielen. EAGLES nimmt an, daß in seinem Medium nur dann eine Weiterzüchtung des Virus gewährleistet sein dürfte, wenn bereits in der Ausgangskultur eine gute Virusvermehrung stattgefunden hat.

RIVERS (1931) und RIVERS und WARD [1933 (1, 2)] versuchten wiederholt, das Vaccinevirus unter genauester Innehaltung der Angaben von EAGLES und KORDI in einem zellfreien Medium zu züchten. Es gelang ihnen jedoch in keinem Falle mit einem derartigen zellfreien aus Serum, Tyrode-Lösung und Gewebeextrakt bestehenden Medium das Virus zu kultivieren. Verwandt wurden Nieren- und Hodenextrakte vom Kaninchen und Hühnerembryonaleextrakt. Als Virus diente eine Dermovaccine sowie eine Neurovaccine (LEVADITI). In Gegenwart von lebenden Zellen ließen sich beide Vaccinevirusstämme ohne Schwierigkeiten züchten.

RIVERS und WARD stellten außerdem fest, daß ein nach den Vorschriften von EAGLES und KORDI bereiteter Gewebeextrakt durchaus nicht völlig zellfrei zu sein braucht; vielmehr konnten sie nachweisen, daß derartige Extrakte sehr wohl auch noch lebende und vor allem sogar vermehrungsfähige Zellen zu enthalten vermögen. Durch diese Feststellungen wurde es schon sehr wahrscheinlich, daß auch EAGLES und seine Mitarbeiter vielleicht trotz möglicher Entfernung aller cellulären Bestandteile durch Zentrifugation oder Filtration doch noch genügend Einzelzellen im Nährmedium zurückbehielten, um dadurch eine Vermehrung des Virus zu gestatten. Dies erscheint um so weniger ausgeschlossen, als bereits schon verhältnismäßig geringe Zellmengen in einer größeren Flüssigkeitsmenge ausreichen, um ein Viruswachstum zu gewährleisten.

Auch HAAGEN [1933 (3)] stellte eingehende Untersuchungen über die Angaben von EAGLES und seinen Mitarbeitern an. Bei einer über zwei Jahre lang durchgeführten Dauerzüchtung des Vaccinevirus in Eintropfenkulturen mit verschiedenen Geweben, vor allem Hodengewebe, untersuchte HAAGEN die unmittelbaren Beziehungen zwischen Virusvermehrung und Zellwachstum. Zeigten nämlich die Gewebekulturen ein gutes oder sogar sehr üppiges Zellwachstum, so war auch mit einer sehr erheblichen Vermehrung des Virus zu rechnen. Mittelmäßiges oder schlechtes Zellwachstum führte dagegen zu einer Abnahme des Virusgehaltes der Explantate bis zum allmählichen Verschwinden jeder Infektiosität. Bei Ausbleiben jeden Zellwachstums überhaupt ließ sich meistens schon nach sehr kurzer Zeit kein Virus mehr nachweisen; eine passagenweise Weiterzüchtung des Virus von nichtgewachsenen Gewebekulturen gelang ebenfalls nicht.

Während man früher geneigt war, eine direkte Beziehung zwischen dem Grade der Zellvermehrung und der Virusvermehrung anzunehmen, so ist man neuerdings zu der Auffassung gelangt, daß nicht die absolute Zahl der neu gewachsenen Zellen selbst, sondern nur die in dem Explantat vorhandene, aber durch den Grad der Zellvermehrung letzten Endes doch ihren Ausdruck findende Gewebesvitalität für das Viruswachstum ausschlaggebend ist. Dies machte sich besonders bei den flüssigen Viruskulturen, in denen sich die Zellen nicht im Verband, sondern mehr in Suspensionen befinden, bemerkbar; hier läßt sich nämlich nicht das Zellwachstum im Mikroskop flächenhaft messen, sondern erst durch nachträgliche Explantation in Eintropfenkulturen feststellen. Hierüber sind auch anlässlich der Arbeiten von MAITLAND und MAITLAND durch RIVERS, HAAGEN und MUCKENFUSS Untersuchungen angestellt worden.

Die Erhebungen von HAAGEN über die Notwendigkeit lebender Zellen zur Viruszüchtung erstreckten sich gleichzeitig auf drei sehr verschiedene Virusarten, nämlich das Gelbfieber-, das Variola-Vaccine- und das Herpesvirus. Die Züchtungsmedia bestanden teils aus Tyrode-Lösung allein, teils aus Gemischen von Tyrode-Lösung und Affen- oder Kaninchenserum. Diesen Lösungen wurden zerkleinertes frisches oder abgetötetes Kaninchennierengewebe, Kaninchennierenextrakt, frisches oder abgetötetes Hühnerembryonalgewebe oder Hühnerembryonalextrakt zugesetzt.

In keinem Falle ließ sich unter diesen Bedingungen eine der hier genannten Virusarten in Abwesenheit lebender Zellen züchten. Es war lediglich ein Überleben des Virus für eine beschränkte Zeit zu beobachten.

Zu ablehnenden Ergebnissen kamen auch KRONTOWSKI, JAZIMIRSKA-KRONTOWSKA und SSAWITZKA (1933/34). Bei ihren Versuchen mit verschiedenen Vaccinevirusstämmen in verschiedenartigen Versuchsanordnungen konnten auch diese Autoren keinerlei Virusvermehrung in dem genau nach den Angaben von EAGLES und KORDI hergestellten Nierenextraktnährboden erzielen. Zusatz nur weniger Stückchen frischen Nierengewebes zu diesem Medium genügten jedoch schon, um regelmäßig eine kräftige Virusvermehrung herbeizuführen. Dieser Umstand zeugt nach Ansicht von KRONTOWSKI und Mitarbeitern erneut für die grundsätzliche Bedeutung lebender Zellen für die Züchtung des Pockenvirus *in vitro*.

Vorläufig sind demnach die Angaben von EAGLES und seinen Mitarbeitern bezüglich einer Kultivierung des Vaccinevirus *in vitro* ohne lebende Zellen völlig unbestätigt geblieben.

Die bisher beschriebenen Untersuchungen über die Züchtung des Vaccinevirus stellten — wie man trotz ihrer großen Bedeutung für das Wesen der Virusarten überhaupt wohl sagen darf — nur die vorbereitenden Arbeiten für einen praktischen Zweck von allergrößter Wichtigkeit dar, nämlich für die Herstellung einer keimfreien Pockenlymphe *in vitro*.

RIVERS (1931) und HERZBERG [1932 (1)] hatten inzwischen mit dem Kulturvirus die ersten günstig verlaufenen Impfungen an einer beschränkten Anzahl von Erstimpflingen vorgenommen. Beide Autoren setzten diese Impfungen weiter fort. RIVERS und WARD (1933) benutzten einen dermalen Vaccinestamm, der durch 99 Passagen gezüchtet worden war. Als Medium diente Tyrode-Lösung mit zerkleinertem frischem Hühnerembryonalgewebe. Während der Kultivierung war es zu einer stetigen Abnahme der Pathogenität für Kaninchen gekommen. Um das Virus in seiner Wirksamkeit zu erhalten und sogar wieder aufzufrischen, schickten RIVERS und WARD dieses bisweilen durch Kaninchenhoden, wodurch eine gewisse Regeneration des Virus erreicht werden konnte. Später ließ sich dieses Virus dann unverändert durch 60 Passagen kultivieren. Das gezüchtete dermale Vaccinevirus erzeugte beim Menschen ausgesprochene, aber doch nur milde vaccinale Reaktionen. Auch HERZBERG [1935 (3)] beschäftigte sich fortlaufend mit der weiteren Ausarbeitung des Kulturverfahrens von LI und RIVERS. Auf die weiteren Impfergebnisse dieser Forscher wird später einzugehen sein.

KIMURA und FUJISAWA (1931/32) veröffentlichten mehrere Arbeiten über das Verhalten des Vaccinevirus *in vitro*. Die Versuche wurden teils mit Eintropfenkulturen, teils aber auch mit Schalenkulturen nach CARREL angestellt. Als

Ausgangsvirus fand eine in Kaninchenhoden bakterienfrei gemachte Pockenlymphe Verwendung. Als Gewebezusatz diente anfänglich Hodengewebe von jungen Kaninchen. Nach der zweiten Generation der Deckglaskulturen wurde eine Teilung derselben vorgenommen, wenn ein genügend lebhaftes Wachstum stattgefunden hatte. Die eine Hälfte wurde zur Virulenzprüfung der Kultur in Kaninchenhoden oder auf der Kaninchenhornhaut verwandt, während die andere Hälfte zur Weiterzüchtung des Virus zu einem frischen Gewebefragment zugesetzt wurde. In diesem Vorgehen schlossen sich die Autoren den Verfahren von PARKER und NYE und von HAAGEN an. KIMURA und FUJISAWA berichteten über 12 Generationen des Vaccinevirus in Hodengewebe-kulturen bei einer Züchtungsdauer von 75 Tagen. Voraussetzung für eine dauernde Züchtung des Virus war die Gegenwart lebenden Gewebes.

Die gleichen Autoren bestätigten auch die Versuche von HAAGEN, daß das Vaccinevirus in Lungengewebe-kulturen zur dauernden Vermehrung gebracht werden kann. Sie kultivierten das Vaccinevirus mit Lungengewebe embryonaler oder noch ganz junger Kaninchen durch 19 Generationen 119 Tage lang. Da sie das Vaccinevirus schließlich auch in Kaninchennierenkulturen durch 9 Passagen 45 Tage lang zu züchten vermochten, glaubten sie, daß das Vaccinevirus fast mit jedem lebenden Gewebe zusammen *in vitro* zur Vermehrung gebracht werden könnte.

KRONTOWSKI, JAZIMIRSKA-KRONTOWSKA und SSAWITZKA (1933/34) züchteten Dermovaccine, Neurovaccine und humanisierte Lymphe nach der Methode von CARREL und RIVERS und jener von MAITLAND und MAITLAND in der Modifikation von LI und RIVERS. Als Gewebezusatz dienten Hühnerembryonalgewebe, Kaninchenniere und menschliches Embryonalgewebe. Außerdem wurden Versuche mit dem Verfahren von EAGLES und KORDI angestellt. Das letztere Verfahren wurde immer als Parallelversuch zu anderen als zuverlässig bekannten Züchtungsmethoden angewandt. Die Virulenzprüfung wurde in der Regel nach der Methode von GROTH und in einigen Fällen nach der von CALMETTE und GUÉRIN bzw. auch von GINS vorgenommen. Mit der EAGLESSchen Methode ließ sich regelmäßig nur ein mehrtägiges Überleben des Vaccinevirus erzielen.

Von der Dermovaccine wurden Gewebekulturen nach CARREL und RIVERS in einem zweischichtigen Medium angelegt. Während der Züchtung fand eine einwandfreie und erhebliche Virusvermehrung statt, wie aus dem hohen Virustiter dieser Kulturen hervorgeht.

Auch Eintropfenkulturen wurden zur Züchtung verwandt. Diese Kulturen erwiesen sich als besonders wertvoll zur Konservierung des Virus. Sie fanden zum Anlegen von Ausgangskulturen in Züchtungsflaschen Verwendung. Bisher wurden 8 Kinder und 6 Erwachsene mit kultivierter humanisierter Vaccine bzw. mit kultivierter Dermovaccine geimpft.

TOGUNOWA, BAIDAKOWA und Mitarbeiter (1934/35) stellten vergleichende Untersuchungen über die Züchtung verschiedener Virusstämme an. Als Ausgangsmaterial für ihre Kulturen dienten ein von einer Dermovaccine gewonnenes Hodenvirus, eine durch zweifache Hodenpassagen bakterienfrei gemachte Lapine, eine aus der Pustel eines geimpften Kindes gewonnene und zweimal durch Kaninchenhoden geschickte humanisierte Lymphe und schließlich eine zweimal durch Kaninchenhoden geschickte Pockenlymphe. TOGUNOWA und BAIDAKOWA benutzten gleichzeitig mehrere Vaccinestämme in der Voraus-

setzung, daß diese Stämme auch außerhalb des Organismus eine verschiedenartige Vitalität aufweisen würden, und daß der Erfolg der Viruszüchtung in bedeutendem Maße von der Wahl eines geeigneten Stammes abhängig sei.

Außer Hühnerembryonalgewebe wurde hauptsächlich auch Mäuseembryonalgewebe verwandt. Die Sterilisierung der Tyrode-Lösung, in welcher die Züchtung stattfand, erfolgte durch Seitzfilter. Die mit den einzelnen Stämmen erzielten Züchtungsergebnisse erwiesen sich als recht unterschiedlich. So ließ sich eine Hodenlapine ohne Schwierigkeiten bei Zusatz von Mäuseembryonalgewebe durch 9 Passagen züchten. Mit einer humanisierten Lymphe wurden jedoch nicht so gute Ergebnisse erzielt.

Während es mit Kaninchenhoden bezüglich einer fortdauernden Vermehrung von Passage zu Passage sehr unterschiedliche Ergebnisse gab, wurden mit Hühnerembryonalgewebe sehr gute Züchtungsergebnisse erzielt. Ein Vaccinestamm konnte auf diese Weise durch 27 Generationen bei 36—36,5° C gezüchtet werden, wobei die Überimpfungen alle 4 Tage stattfanden. Die Virulenzprüfung der einzelnen Passagen erfolgte durch intracutane Verimpfung auf Kaninchen. Das Ergebnis der Titration mit den am Kaninchen auftretenden schweren lokalen Prozessen ließ es als sicher erscheinen, daß eine dauernde Vermehrung, d. h. eine echte Kultur des Vaccinevirus erfolgt war.

TOGUNOWA und BAIDAKOWA glaubten weiterhin aus ihren Versuchen entnehmen zu können, daß die Virusvermehrung hauptsächlich in den Geweben selbst vor sich geht, was durch wiederholte Prüfung der Virulenz der flüssigen und cellulären Bestandteile der Kulturen, wie dies auch bereits früher von HAAGEN für verschiedene Virusarten vorgenommen worden ist, Bestätigung fand.

Die Viruskulturen konnten im Eisschrank ohne Konservierungsmittel über 1 Jahr lang wirksam erhalten werden. Eine wesentliche Veränderung der antigenen Eigenschaften des Vaccinevirus während der Züchtung mit Hühnerembryonalgewebe fand nicht statt. Möglicherweise war eine gewisse Virulenzzunahme eingetreten, wie aus der etwas ausgeprägteren Neigung zu Hämorrhagien hergeleitet werden könnte.

Über die praktische Verwendung der Kulturvaccine zu Impfpurposes liegen seitens dieser Forscher bisher nur wenige Erfahrungen vor, doch wurden unerwünschte Nebenerscheinungen nach der Impfung mit diesen nicht beobachtet.

CH'EN (1934) beschäftigte sich in seinen Kulturversuchen des Vaccinevirus vornehmlich mit der Frage etwaiger Veränderungen der Wirksamkeit des Virus *in vitro*. Die Versuche wurden mit Kälberlymphe angestellt, welche zunächst auf Kaninchenhoden verimpft worden war, um sie für die Züchtung, die nach der Methode von RIVERS erfolgte, steril zu bekommen. Der Titer der Kulturen wurde durch intracutane Verimpfung von 0,25 ccm Kulturmaterial in fallenden Verdünnungen bestimmt. Während die Ausgangskultur einen Titer von nur 1:1000 aufwies, besaßen die 3. und 4. Passage bereits einen solchen von 1:100000 und die 5. Passage sogar von 1:1 Million. Im Verlaufe der weiteren Passagen trat allerdings dann eine stetig zunehmende Virulenzverminderung ein, so daß der Titer der 25. Subkultur nur noch 1:1000 und jener der 30. Passage sogar nur 1:50 betrug. Bis zur 40. Passage behielten die Kulturen dann einen Titer, der zwischen 1:50 und 1:100 schwankte, so daß CH'EN eine biologische Stabilisierung nach dieser Züchtungszeit erreicht zu haben glaubte.

Da Rückverimpfung einer Lymphe mit schwachem Titer auf Kaninchen eine Regeneration, d. h. eine erneute Virulenzzunahme des abgeschwächten Vaccinevirus herbeizuführen vermag, versuchte CH'EN diesen in vivo stattfindenden Vorgang auf die Kulturen zu übertragen, indem er nach der 40. Passage mit Hühnerembryonalgewebe dieses durch Hodengewebe ersetzte. Bereits nach der ersten Kultur konnte ein Anstieg des Virustiters auf 1:1000 und nach der 3. Hodengewebepassage sogar auf 1:100000 erzielt werden. Bei erneuter Anwendung von Hühnerembryonalgewebe hielt sich dann der Titer des Virus zwischen 1:1000 und 1:100000. Demnach vermag Säugetiergewebe, das in vivo eine Regeneration des Vaccinevirus herbeiführt, dies auch in vitro zu tun.

Die immunisatorische Wirksamkeit prüfte CH'EN durch intradermale Verimpfung an Kaninchen. Teils erfolgte diese Prüfung mit hochvirulentem Virus vom Titer 1:1 Million, teils mit bereits abgeschwächtem Virus vom Titer 1:1000. Die jeweils erzielte Immunität wurde einen Monat später durch eine nochmalige intracutane Einspritzung verschiedener Verdünnungen virulenter Kulturen geprüft. Besondere Unterschiede des Immunitätsgrades ließen sich nicht feststellen. Demnach dürfte eine ausreichende Immunisierung auch mit einem an sich nur wenig wirksamen Vaccinevirus stattgefunden haben, was besonders für die Frage der Brauchbarkeit schwacher Lymphen für menschliche Impfpurposes von Bedeutung sein würde.

In gleicher Weise wie andere Autoren beobachtete auch COFFEY (1934), daß bei Züchtung in dem aus Tyrode-Lösung und zerkleinertem Hühnerembryonalgewebe bestehenden RIVERSschen Medium das Vaccinevirus eine allmähliche Abnahme seiner Wirksamkeit erfährt. Dies konnte durch die Verimpfung der einzelnen Passagen auf die Kaninchenhaut verfolgt werden. Um eine zu weitgehende Abschwächung des Virus zu vermeiden, nahm COFFEY nach der 32. Kulturpassage die Zwischenschaltung einer Tierpassage vor, indem er das Kulturvirus auf Kaninchenhoden verimpfte und auf diese Weise das Virus zu regenerieren vermochte. Bei niederen Temperaturen ließ sich das gezüchtete Vaccinevirus unter Luftabschluß längere Zeit wirksam erhalten. Von den Tyrode-Kulturen wurde eine glycerinierte Lymphe hergestellt und bei verschiedenen Temperaturen aufbewahrt. Nach beinahe viermonatiger Konservierung bei -5°C war nur eine geringfügige Abnahme der Wirksamkeit vom Titer 10^{-5} auf einen solchen von 10^{-4} zu beobachten.

LLOYD und MAHAFFY (1935) züchteten zwei Vaccinestämme in einem aus zerkleinertem Hühnerembryonalgewebe und Tyrode-Lösung bestehenden Medium, wie es von RIVERS angegeben worden ist. Bei dem einen Virus handelte es sich um eine Neurolapine auf dem Reichsgesundheitsamt, Berlin, die von HAAGEN zuvor auf Mäusegehirn adaptiert worden war. Dieses Virus wurde unter Zusatz von normalem Affenserum zu dem genannten Medium durch 30 Passagen gezüchtet. Die Zwischenräume zwischen den einzelnen Subkulturen betragen 4—7 Tage. Die Virulenz der Kulturen wurde wieder durch Verimpfung auf Mäusegehirne geprüft. Die Kulturen wiesen eine konstant bleibende Virulenz auf. Bei dem 2. Virusstamm handelte es sich um einen solchen, der von RIVERS bereits durch 94 Tyrode-Passagen kultiviert worden war. LLOYD und MAHAFFY setzten die Züchtung dieses Kulturvirus bis zur 182. Passage fort, wobei sie alle 3—4 Tage Überimpfungen vornahmen. Die Virulenz der Kulturen wurde an der Kaninchenhaut bestimmt. Auch noch in der letzten Passage konnte kein

nachweisbarer Abfall des Titers beobachtet werden, obwohl im Verlaufe der Züchtung bei den einzelnen Subkulturen Titerschwankungen zwischen 10^{-3} und 10^{-6} vorgekommen waren.

b) Züchtung im befruchteten Hühnerei.

Bereits im Jahre 1929 war von GAY und THOMPSON versucht worden, das Vaccinevirus im wachsenden Hühnerembryo zu züchten. Das Virus wurde durch die Schale in das Dotter des Eies gespritzt und in diesem zu einer gewissen Vermehrung gebracht. Auf Grund dieses Erfolges sprachen die Forscher schon die Möglichkeit aus, daß sich ihre Methode bei weiterer Verbesserung zur Züchtung des Vaccinevirus eignen würde.

Im Jahre 1931 impften WOODRUFF und GOODPASTURE Hühnerpockenvirus auf Hühnerembryonen und stellten dabei fest, daß die Ektoderm- wie auch die Entodermzellen der Chorio-Allantois des noch im ersten Entwicklungsstadium befindlichen Hühnerembryos für das Hühnerpockenvirus empfänglich sind.

Von diesen Beobachtungen ausgehend versuchten GOODPASTURE, WOODRUFF und BUDDINGH (1931/32) anschließend, auch das Variola-Vaccinevirus auf der Chorio-Allantois im befruchteten Hühnerei zu adaptieren und dort zur Vermehrung zu bringen. In der infizierten Eihaut konnten GUARNIERISCHE Körperchen gefunden werden, und zwar zum ersten Male auch in Zellen mesodermaler Herkunft wie in Fibroblasten und Endothelzellen. Außerdem enthielten aber die infizierten Teile der Eihäute auch Elementarkörperchen in großen Mengen.

Es gelang ohne Schwierigkeit, das Vaccinevirus fortlaufend bakterienfrei von Eihaut zu Eihaut zu übertragen und auf diese Weise dauernd weiter zu züchten. Um die Sicherheit der Keimfreiheit des Kulturvirus noch zu erhöhen, wurde bei einer gezüchteten Dermovaccine in der 3. Passage eine Filtration derart eingeschaltet, daß die Eihaut dieser Passage im Mörser zerrieben und durch BERKEFELD-N-Kerzen filtriert wurde. Die Bakterienfreiheit dieses Filtrates wurde auf gewöhnlichen Nährböden kontrolliert; das Sediment des zentrifugierten Filtrates wurde auf 12 Tage alte Embryonen weiter verimpft. Im Jahre 1934 hatten GOODPASTURE und BUDDINGH (1) über 125 Eihautpassagen des Vaccinevirus in einer Zeit von zwei Jahren durchgeführt. Eine Stabilisierung des Virus in der Kultur wird angenommen. Zur Virulenzbestimmung des gezüchteten Vaccinevirus diente die Titrationsmethode an der Kaninchenhaut von LEAKE und FORCE (1927). Sie ergab eine sehr beträchtliche und dabei gleichbleibende Wirksamkeit der Kulturvaccine während der fortlaufenden Passagen. Bei einem 12 Monate lang mit Glycerin bei einer Temperatur von 0° C konservierten Kulturvirus ließ sich noch keine größere Virulenzverminderung feststellen. Nach zweijähriger Aufbewahrung war allerdings schließlich eine beträchtliche Abnahme der Wirksamkeit eingetreten. Immerhin erzeugte das Virus auch dann noch bei einem Titer von 1:100 zusammenfließende Herde, wie sie auf der Höhe der Virulenz mit einer Verdünnung von 1:100 000 hervorgerufen worden waren. In verschlossenen Capillarröhrchen, wie sie auch sonst für die handelsübliche Kälberlymphe benutzt werden, behielt das in Glycerin bei 0° C aufgehobene Kulturvirus seine Wirksamkeit mindestens 6 Monate lang unverändert.

In den getrockneten Eihäuten ließ sich das Kulturvaccinevirus ebensogut aufheben wie das glycinierte Kulturvirus.

NAUCK und PASCHEN [1933 (4)] verimpften nach dieser von GOODPASTURE, WOODRUFF und BUDDINGH angegebenen Methode sowohl virulente Hodenkulturen als auch humanisierte Lymphe auf die Eihaut des Hühnerembryos und vermochten mit diesem Ausgangsmaterial eine Züchtung des Vaccinevirus durchzuführen und somit die Angaben von GOODPASTURE und Mitarbeitern ohne weiteres zu bestätigen.

FIELD stellte im Jahre 1933 mit einer bakteriologisch sterilen Ausgangslymphe Züchtungsversuche mit dem Vaccinevirus auf der Eihaut nach dem Verfahren von GOODPASTURE und Mitarbeitern an, und zwar unter Berücksichtigung der von STEVENSON und BUTLER (1933) angegebenen Modifikationen. Nach 4 tägiger Züchtung wurden die infizierten Eihäute verrieben und mit 80%igem Glycerin vermischt. Schon in der Primärkultur erfuhr das Virus nach den Beobachtungen von FIELD jedoch eine weitgehende Virulenzverminderung. Im Gegensatz zu allen anderen Autoren glaubt FIELD nicht, daß bei einer praktischen Verwertung von Kulturvirus für Impfzwecke eine besondere Ersparnis gemacht werden könnte, denn er glaubte errechnen zu können, daß 200—500 Eier erforderlich sein würden, um dieselbe Lymphmenge wie sonst von einem malayischen Büffel zu erhalten. Diese Angaben dürften aber wohl nur für die malayische Heimat des Autors gelten und nicht auf die Verhältnisse in den meisten anderen Ländern übertragbar sein.

Auch GODINHO (1934) vermochte mit dieser Methode das Vaccinevirus erfolgreich zu züchten.

LEHMANN (1934) benutzte in entsprechenden Versuchen zur Züchtung des Vaccinevirus auf befruchteten Hühnereiern eine bakterienfreie Trockenlymphe. In den Ausstrichen der auf der Chorio-Allantois sich entwickelnden Vaccineherde fanden sich stets massenhaft Elementarkörperchen, die fast immer als Reinkulturen vorkamen. Die Virulenz des kultivierten Virus wurde nach dem Verfahren von GROTH und nach dem von CALMETTE-GUÉRIN geprüft. Dabei ergab sich während der Passagen eine fortlaufende Virulenzzunahme. Der Virustiter betrug vor der Züchtung 5, in der 18. Allantoispassage dagegen 1:1 Million.

Auch LEHMANN prüfte die Haltbarkeit des Vaccinevirus in den Eihautkulturen. Die infizierten Membranen wurden in einer aus einem Teil Glycerin und zwei Teilen Ringer-Lösung bestehenden Konservierungsflüssigkeit bei -10° C aufbewahrt. Mit derart konservierten Eihautstückchen gelang es, nach fünfwöchiger Pause das Virus auf der Chorio-Allantois weiter zu züchten.

Die Prüfung der Wirksamkeit der Eihautvaccine nahm LEHMANN an Kaninchen und Affen vor. Die percutane Verimpfung rief bei den Kaninchen im allgemeinen die gleichen Reaktionen wie mit Dermovaccine mit einzelstehenden Pusteln oder konfluierenden Lapinen hervor. Auch die nach intracutaner Verimpfung entstehenden Infiltrationen entsprachen dann denen der Dermovaccine; die auf der Hornhaut hervorgerufenen Herde waren ebenfalls typisch. Einmal wurden allerdings ausgesprochene hämorrhagische Reaktionen beobachtet, wie sie sonst auch nach Verimpfung einer virulenten Neurolapine vorkommen pflegen. Alle anderen Allantoiskulturen hatten diese Eigenschaft

jedoch nicht erworben. Bei einem Affen erzeugte die Eihautlymphe nach intracutaner Verimpfung Infiltrate und nach percutaner Impfung Pusteln.

Nachimpfungen der mit Eihautvaccinevirus infiziert gewesenen Kaninchen und Affen mit einer Dermovaccine ergaben ausgesprochene Immunitätsreaktionen.

Auf ein Kalb übertragen führte die Eihautlymphe zu Pusteln an der Impfstelle, wie sie durch animale Lymphe auch erzeugt werden.

TANIGUCHI, KOGITA, HOSOKAWA und KUGA (1935) kamen ebenfalls zu einer Bestätigung der Züchtungsversuche von GOODPASTURE und Mitarbeitern. Die beste Virulenz zeigten die 5—6 Tage infizierten Eihäute. Intracutane Injektionen von 0,2 ccm ergaben noch bis zu einer Verdünnung von 10^{10} positive Reaktionen.

Eingehend beschäftigte sich auch HERZBERG [1935 (3)] mit der Kultivierung des Vaccinevirus auf der Chorio-Allantois des Hühnerembryos. Die Weiterimpfung des Virus, bei dem es sich wie bei seinen Tyrode-Kulturen um eine humanisierte Kinderlymphe handelte, erfolgte in der üblichen Weise. Die hier von HERZBERG im einzelnen verwandte Technik sowie seine bisherigen Impferfolge am Menschen werden später eingehend berücksichtigt.

KUNERT (1935) züchtete einen keimfreien virulenten Variola-Vaccinevirusstamm auf der Eihaut durch 50 Passagen. Allerdings kam er nicht wie die meisten anderen Autoren zu so günstigen Ergebnissen bezüglich der Erhaltung der Virulenz dieses Kulturvirus. Die beimpften Hühnereier wurden nur verhältnismäßig kurze Zeit, nämlich 2 Tage bebrütet, wobei nur die Chorio-Allantois lebender Embryonen weiterverimpft wurde. Die Virulenzprüfung der Kulturen erfolgte teils qualitativ aus dem Nachweis der Elementarkörperchen und der Veränderungen der Allantois, teils aber auch quantitativ nach der Methode von GINS an der Meerschweinchencornea sowie an der Kaninchenhaut. Die Virulenz der 13. Passage war noch unvermindert, bei der 16. Passage jedoch bereits herabgesetzt: das Virus vermochte dann in einer Verdünnung von 1:5000 keine Trübung der Hornhaut mehr zu erzeugen; gleichzeitig waren auch die Elementarkörperchen nur noch spärlich nachweisbar. Später erholte sich das Virus zwar wieder, so daß es in der 30. Passage hochvirulent erschien, indem die Verdünnung von 1:80000 die Meerschweinchencornea noch zu trüben vermochte. Bei der 40. und 50. Passage war dies jedoch wiederum nicht der Fall. Demnach hatte erneut eine deutliche Virulenzabnahme stattgefunden.

Konservierungsversuche ergaben, daß sich Eihautkulturvirus noch nach einer sechsmonatigen Aufbewahrung ohne Zusatz von Konservierungsmitteln bei -18°C lebens- und vermehrungsfähig zu erhalten vermochte. Allerdings hatte während des Aufenthaltes im Tiefkühler eine deutliche Virulenzabnahme stattgefunden.

PANDIT und SANJIVA RAO (1935) vermochten eine Dermovaccine durch 15 Eihautpassagen zu züchten. Sie untersuchten hierbei, ob während der in vitro-Kultivierung bei dem Eihautvirus gegenüber der Kälberlymphe Unterschiede auftraten, die besonders in immunisatorischer Hinsicht bemerkbar würden. Ein eindeutiges Ergebnis haben diese Versuche nicht erbracht. Der Reaktionsverlauf am Affen, Kalb und Kaninchen entsprach dem nach Verimpfung von Kälberlymphe. Auch kreuzweise Immunisierungsversuche ergaben keine Unterschiede zwischen Kälber- und Kulturlymphe. Insofern traten

aber doch bei der Kulturlymphe einige Besonderheiten auf, als z. B. die Ausdehnung der Herde auf der Eihaut selbst nicht mit der Wirksamkeit am Kalbe übereinstimmte. Das Eihautvirus führte auch nicht immer zu sichtbaren Reaktionen am Kalbe, obwohl mit demselben Material solche beim Affen und Kaninchen auftraten.

Von STEVENSON und BUTLER (1934/35) wurde das Vaccinevirus auf der Chorio-Allantois durch 50 Generationen gezüchtet. Eine Veränderung der biologischen Eigenschaften des Virus hatte während dieser langen Züchtungszeit nicht stattgefunden. Das Virus der 50. Passage erzeugte am Kalbe und am Affen die gleichen Veränderungen wie das Virus der 2. Passage. Auch beim Vergleich mit den durch die übliche Kälberlymphe bei diesen Tieren hervorgerufenen Hautreaktionen konnten keine wesentlichen Unterschiede festgestellt werden, da die durch das Kulturvirus erzeugten Bläschen sich nicht von den durch die Kälberlymphe erzeugten Bläschen unterscheiden ließen. Eine Erhöhung der Neurotropie des Virus im Verlaufe der langen Züchtung war ebenfalls nicht zu beobachten, desgleichen auch nicht eine erhöhte Tendenz zur Generalisierung.

Entsprechende Beobachtungen machte auch SPOROZYNSKI (1935) bei der Kultivierung des Vaccinevirus auf der Chorio-Allantois des Hühnerembryos.

3. Züchtung des Alastrimvirus auf der Chorio-Allantois.

Über die Züchtung von Alastrimvirus auf der Eihaut liegt eine Arbeit von MARGARINOS TORRES und DE CASTRO TEIXEIRA (1935) vor. Das Alastrimvirus wurde zunächst auf Affen übertragen; von den auf der Haut dieser Tiere sich bildenden Bläschen wurde das Virus auf die Eihaut befruchteter Hühnereier verimpft. Auf der Allantois entwickelten sich während der 4—6tägigen Bebrütung größere pustelähnliche graugelblich gefärbte Herde mit eingesunkenem Zentrum und weißlich trüber Umgebung. Unter diesen Veränderungen und auch außerhalb der eigentlichen Impfstelle traten bisweilen Knötchen auf. Das Alastrimvirus wurde bis zur 10. Generation gezüchtet. Nach intravenöser Einspritzung einer Membranverreibung der 10. Kultur erkrankten die Affen mit Fieber und Bildung einiger Bläschen im Gesicht und an den Daumen.

IV. Züchtungsversuche des Vaccinevirus in Verbindung mit nichtpathogenen Mikroorganismen.

SILBER, WUSTRUCHOWA und TIMAKOW (1933, 1934, 1935) stellten auf Grund von Betrachtungen, welche ihrer Ansicht nach bisher noch keine Berücksichtigung bei der Kultivierung des Vaccinevirus gefunden hatten, Versuche an, dieses Virus auf nichtpathogenen Mikroorganismen zu züchten. Eine der Voraussetzungen für die Möglichkeit einer derartigen Kultivierung sollte die bereits seit langem bekannte ausgesprochene Adsorbierbarkeit der meisten Virusarten sein; mithin sollte man annehmen können, daß ein auf gewöhnliche Mikroorganismen stoßendes Virus von ersteren adsorbiert würde; dies dürfte nach der Ansicht von SILBER und WUSTRUCHOWA dauernd stattfinden. Außerdem müßten die meisten Virusarten als Zellparasiten angesprochen werden, da es nur innerhalb oder wenigstens in Gegenwart lebender Zellen zu einer Virusvermehrung zu kommen scheint. Daher wurde von diesen Autoren die

Möglichkeit erwogen, ob nicht nur in Körperzellen, sondern auch in Mikroorganismen eine Virusvermehrung vor sich gehen könnte.

SILBER und Mitarbeiter wählten als Zellzusatz eines zur Züchtung des Vaccinevirus bestimmten Nährbodens nicht mehr Gewebezellen, sondern Hefezellen (*Torula kefir*). Handelsübliche Pockenlymphe wurde nach Zerreibung in Sand zentrifugiert, das Zentrifugat mit Bouillon versetzt und durch BERKEFELD-N- oder CHAMBERLAND-L₃-Kerzen filtriert. 0,2 ccm des Filtrates wurde auf 10,0 ccm Bouillon (pH 7,2), die zuvor mit einer Öse Hefe beschickt worden war, geimpft. Die nach dreitägiger Bebrütung bei 37° C entstandene Hefekultur wurde dann auf frische Bouillonröhrchen verimpft und fortlaufend in gleicher Weise weitergezüchtet.

Das Vorhandensein von Vaccinevirus in den Hefekulturen und die Unschädlichkeit der Hefe selbst für Kaninchen und Meerschweinchen prüften SILBER und WUSTRUCHOWA durch intracutane, infracutane, subcutane, intravenöse und intratestale Verimpfung sowie auch durch eine solche auf die Cornea. Die Hefe selbst soll keine pathogene Wirksamkeit auf die Tiere ausgeübt haben. Besonders aus dem Ausfall der Hornhautreaktionen mit Auftreten von GUARNIERI-schen und PASCHENSchen Elementarkörperchen konnte aber geschlossen werden, daß die Hefekulturen das Vaccinevirus nicht nur am Leben zu erhalten, sondern sogar zu einer beträchtlichen Vermehrung zu bringen vermocht hatten. Auch in den Kaninchenhoden waren nach Verimpfung der Hefekulturen für eine Vaccineinfektion durchaus typische Veränderungen beobachtet worden. Auf der Haut jedoch entwickelten sich Veränderungen, die von den sonst für eine Vaccinereaktion charakteristischen Erscheinungen abwichen. Diese versuchten SILBER und Mitarbeiter durch Veränderungen der Eigenschaften des Vaccinevirus infolge der Symbiose mit den Hefezellen zu erklären.

In einer Hefekulturreihe war das Vaccinevirus durch 75 Passagen und in einer weiteren Kulturreihe durch 54 Passagen gezüchtet worden. Während dieser Kultivierung schien eine gewisse Virulenzabnahme stattgefunden zu haben, ohne daß das Vaccinevirus jedoch seine Pathogenität eingebüßt hätte.

Es wird angenommen, daß die Virusvermehrung im Innern der Hefezellen stattfindet. Sie soll auch bei Zimmertemperatur vor sich gehen. Der Prozentsatz, in welchem die Hefezellen Träger des Vaccinevirus werden, wird als verhältnismäßig nur klein angegeben und schwankte zwischen 10 und 40%.

Außer in Bouillon konnte das Vaccinevirus mit den Hefezellen auch auf Agar gezüchtet werden. Auf derartigen Agarkulturen wurde eine Auslese der einzelnen Hefezellen vorgenommen; diese wurden dann weitergezüchtet. Auf diese Weise gelang es, den Prozentsatz der von Vaccinevirus ergriffenen Hefezellen schon in der zweiten Generation von 70 bis zu 100% zu steigern. Durch dieses Selektionsverfahren gelang weiterhin eine beträchtliche Virulenzsteigerung des Vaccinevirus. Noch in Verdünnungen von 10⁻¹⁰ bis 10⁻¹¹ erwies sich das Virus nach Verimpfung auf die Meerschweinchencornea als wirksam. Bei intracutaner Verimpfung erzeugten diese hochvirulenten Kulturen generalisierte Prozesse, die häufig zum Tode der Tiere führten. Die Autoren glauben aus diesen Ergebnissen herleiten zu können, daß durch das angewandte Selektionsverfahren eine dauernde Züchtung des Vaccinevirus auf Hefezellen unter Beibehaltung einer hohen Virulenz möglich ist.

Versuche, das Vaccinevirus auch in Gegenwart von Staphylokokken zu züchten, fielen ebenfalls günstig aus. SILBER und WUSTRUCHOWA konnten über 44 erfolgreiche Passagen in Verbindung mit diesem Erreger kultivieren, wobei die Wirksamkeit des Virus erhalten blieb.

Eine Bestätigung dieser Versuche brachten bisher nur die Arbeiten von ISABOLINSKI, LEWZOW und TSCHERNJAK (1935), von TOGOUNOWA, BAIDAKOWA, GUILGUT und BRONSTEIN (1935) sowie von GUILGUT (1935). Die erstgenannten Autoren vermochten das Vaccinevirus sowohl in Bouillon als auch auf Agar durch eine Reihe von Passagen zu züchten. Auch von TOGOUNOWA und Mitarbeitern wird angegeben, daß es ihnen gelungen wäre, das Vaccinevirus in Symbiose mit Sproßpilzen durch Passagen zu kultivieren. Dabei schien jedoch eine ziemlich weitgehende Modifikation des Virus stattgefunden zu haben, die ihren Ausdruck sowohl in atypischen Reaktionen an der Kaninchenhaut als auch in dem Fehlen der PASCHENSCHEN Elementarkörperchen fand. Es könnte daher berechtigt erscheinen, die Ergebnisse von TOGOUNOWA und Mitarbeitern nicht eindeutig genug zu bezeichnen, um als einwandfreie Bestätigung der Untersuchungen von SILBER und Mitarbeitern gelten zu können. GUILGUT vermochte das Vaccinevirus in Hefekulturen bis zur 16. Passage festzustellen; nach dieser Generation ging das Virus jedoch zugrunde. Auch auf Staphylokokken-, Sarcine- und Diphtheroidkulturen soll eine Vermehrung des Vaccinerregers stattgefunden haben. Ob es sich aber um eine wirkliche Vermehrung des Vaccinevirus in den Hefekulturen gehandelt hat, erscheint zweifelhaft, wenn man den unbefriedigenden Ausfall der von GUILGUT mit den Hefekulturen an Kaninchen angestellten Immunisierungsversuche berücksichtigt.

Die folgenden Arbeiten brachten jedoch eine Ablehnung der Angaben SILBERs und der übrigen Forscher über die Züchtbarkeit des Vaccinevirus auf Hefezellen. Hier ist zunächst die Mitteilung von AMES (1934) zu erwähnen, welcher schon deswegen eine Vermehrung des Vaccinevirus auf Hefezellen für unmöglich halten möchte, weil dieses bereits eine so ausgesprochene Affinität zu tierischen Zellen hat, daß außerdem noch eine Anpassungsfähigkeit an so völlig andere Wirtszellen, wie sie Bakterien- und Hefezellen darstellen, unwahrscheinlich sein dürfte.

Zu einer Bestätigung der Züchtbarkeit des Vaccinevirus auf Hefekulturen konnte auch VOET (1935) nicht kommen, der eine Neurolapine auf Myxotorula kefir zu kultivieren versuchte. Die Virulenzprüfung der Kulturen erfolgte nach GROTH. Aus den Versuchsergebnissen geht hervor, daß die Ausgangshefekultur nach 3 tägiger Züchtung noch hinreichend Virus enthielt, um an der Kaninchenhaut typische Reaktionen herbeiführen zu können. In der zweiten und dritten Passage war jedoch schon eine beträchtliche Virulenzabnahme eingetreten; in noch späteren Passagen ließ sich dann überhaupt kein Virus mehr nachweisen.

Obwohl also das Vaccinevirus eine Zeitlang in den Hefekulturen zu überleben vermocht hatte, war eine Vermehrung des Virus nicht eingetreten.

Andere erfolglose Nachprüfungen sind die Arbeiten von BREINL (1933) und von ARBEIT (1935).

Aus den bisher vorliegenden Veröffentlichungen, von denen ein Teil zu einer Bestätigung, ein anderer Teil jedoch zu einer Ablehnung der Untersuchungen von SILBER und Mitarbeitern gekommen ist, kann zunächst kein abschließendes

Urteil gewonnen werden, ob das Vaccinevirus in der Tat auf Hefezellen und anderen apathogenen Keimen gezüchtet werden kann. Hier werden noch weitere und ganz eingehende Untersuchungen erforderlich sein.

V. Über das Vorkommen und den Nachweis von PASCHENSchen Körperchen in Kulturen.

Die Bedeutung der PASCHENSchen Elementarkörperchen als ätiologisches Agens der Variola und Vaccine muß heute als gesichert gelten. Eine endgültige Klärung dieser Frage, die PASCHEN selbst allerdings schon seit sehr langer Zeit als zugunsten dieser Elementarkörperchen gelöst betrachtete, wurde in letzter Zeit vor allem durch die Arbeiten von LEDINGHAM (1931), von HAAGEN, GILDEMEISTER und CRODEL (1932) und von HAAGEN und KODAMA (1934) herbeigeführt.

Zur morphologischen Darstellung der Elementarkörperchen dienen am besten die von PASCHEN (1917, 1924) selbst angegebene Carbofuchsinfärbung mit vorhergehender LÖFFLER-Beize und die von HERZBERG (1934) angegebene Viktoriablaufärbung. Zu erwähnen ist auch die Versilberungsmethode von MOROSOW (1926). Wie von HERZBERG angegeben wurde und durch die Untersuchungen von HAAGEN und KODAMA bestätigt werden konnte, bietet die Viktoriablaufärbung gegenüber der Carbofuchsinfärbung mancherlei wesentliche Vorteile, welche sie besonders zur Anwendung für diagnostische Zwecke geeigneter erscheinen läßt als die Carbofuchsinfärbung.

Da das Variola-Vaccinevirus mit den heute zur Verfügung stehenden Methoden mikroskopisch und färberisch darstellbar geworden ist, kann es nicht mehr zu den eigentlichen unsichtbaren und filtrierbaren Krankheitserregern gerechnet, vielmehr nur noch als ein filtrierbares Virus bezeichnet werden. Der Pockenerreger gehört auch schon seiner Größe nach zu den großen Virusarten, denn seine Teilchengröße mißt nach den Untersuchungen von BECHHOLD und SCHLESINGER (1933) im Durchmesser etwa 200 $m\mu$; es kommt daher in seiner Größenordnung dem Psittakosevirus mit 220—230 $m\mu$ nahe. Vergleichsweise sei der Durchmesser des Herpesvirus mit 180—220 $m\mu$, des Gelbfiebervirus mit 17—28 $m\mu$, des Maul- und Klauenseuchevirus mit 2—3 $m\mu$ bzw. 8—12 $m\mu$ und des Poliomyelitisvirus mit unter 50 $m\mu$ angegeben.

Die Frage, ob der Variola-Vaccineerregere, wie die anderen Virusarten auch, ein belebtes oder unbelebtes Gebilde darstellt, blieb lange Zeit unentschieden. Erst durch die gelungenen Züchtungsversuche des Vaccinevirus in Gewebekulturen konnte diese Frage einwandfrei geklärt werden.

PASCHENSche Elementarkörperchen in Gewebeexplantaten sind zum ersten Male von RIVERS, HAAGEN und MUCKENFUSS [1929 (2)] beschrieben worden. Sie beobachteten in den nach GIEMSA gefärbten Schnittpräparaten von mit Vaccinevirus infizierten Hornhautexplantaten des Kaninchens neben GUARNIERISchen Körperchen kleine unregelmäßig geformte Gebilde, welche sie als PASCHENSche Körperchen ansprachen. Daß der einwandfreie mikroskopische Nachweis dieser Körperchen in den infizierten Gewebekulturen infolge des reichlichen Vorkommens von Zellzerfallsprodukten, welche auf den Ausstrichpräparaten mitgefärbt werden, schwierig ist, wurde bereits von NAUCK und PASCHEN betont. Da mit der Carbofuchsinfärbung neben den Elementar-

körperchen auch Zelltrümmer reichlich mitgefärbt werden, gelingt eine Differenzierung der Elementarkörperchen nicht immer mit Sicherheit. Dagegen lassen sich mit Hilfe der von HERZBERG angegebenen Viktoriablaufärbung die Elementarkörperchen mit großer Regelmäßigkeit einwandfrei in den Ausstrichen infizierter Gewebekulturen nachweisen. Neuere morphologische Untersuchungen haben außerdem ergeben, daß die Virulenz der Kulturen und die Menge der in ihnen nachweisbaren Elementarkörperchen parallel gehen.

Die älteste Darstellungsmethode der Elementarkörperchen ist die Färbung von PASCHEN (1917). Ausstrichpräparate werden an der Luft getrocknet und 3—10 Minuten lang senkrecht in destilliertes Wasser, Ringerlösung oder physiologische Kochsalzlösung getaucht. Die darauf wieder an der Luft getrockneten Objektträger werden 5—15 Minuten in reinem Methylalkohol fixiert. Die abermals gut getrockneten Präparate werden darauf mit filtrierter LÖFFLER-Beize übergossen und bis zum Verdampfen erwärmt. Nach sorgfältigem Abspülen mit destilliertem Wasser erfolgt Nachfärbung mit filtriertem Carbofuchsin nach ZIEHL. Abspülen und Trocknen. Die Elementarkörperchen erscheinen bei dieser Färbung unter dem Mikroskop leuchtend rot.

Weiterhin lassen sich die Elementarkörperchen auch nach GIEMSA färben. Die in Methylalkohol fixierten Ausstrichpräparate kommen bei 30—32°C 48 Stunden

lang oder bei Zimmertemperatur 72 Stunden lang in eine 5 bzw. 10%ige Giemsa-Lösung. Nach Abspülen mit Leitungswasser erfolgt je nach Dicke der Ausstriche 2—30 Minuten langes Waschen in destilliertem Wasser. Die Präparate werden dann in absolutem Alkohol differenziert, und zwar je nach Dicke der Ausstriche 5—15 Sekunden lang. Die Entwässerung wird in zweimal gewechseltem Alkohol vorgenommen. Man sieht unter dem Mikroskop die Elementarkörperchen bläulich gefärbt, in Haufen liegend oder diffus verteilt.

Eine gute Darstellungsmethode der Elementarkörperchen ist auch die Versilberungsmethode von FONTANA-TRIBONDEAU nach der Modifikation von MOROSOW. Allgemeiner Anwendung hat diese Methode jedoch nicht gefunden. Die lufttrockenen Ausstrichpräparate werden zunächst 1—15 Minuten lang senkrecht in ein Gefäß mit destilliertem Wasser gestellt, wieder lufttrocken gemacht und dann eine Minute lang mit der Lösung A bedeckt (1,0 ccm Essigsäure, 2,0 ccm 4%iges Formalin und 100,0 ccm destilliertes Wasser). Nach Abspülen mit Wasser erfolgt Beizung mit der Lösung B (1,0 ccm Carbolsäure, 5,0 g Tannin und 100,0 ccm destilliertes Wasser), indem die Präparate bis zum Aufsteigen von Dämpfen $\frac{1}{2}$ —1 Minute erwärmt werden. Darauf Abspülen in Wasser ($\frac{1}{2}$ Minute) und dann Versilberung. Die Silberlösung

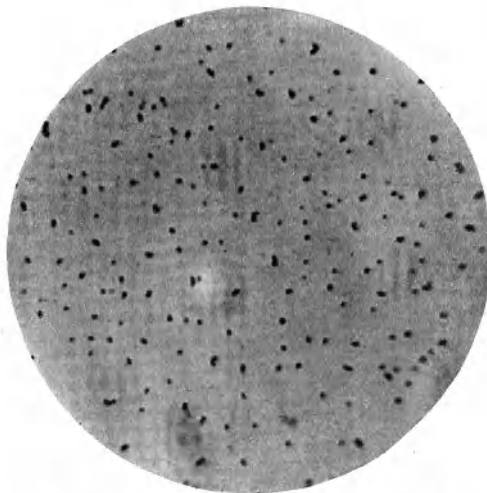


Abb. 1. Photographie eines Ausstriches mit PASCHENSCHEN Körperchen (Färbung mit Viktoriablau).

wird folgendermaßen hergestellt: Eine kleine Platinöse 25%igen Ammoniaks wird in einem Reagensglas zu 20,0 ccm Aqua dest. zugesetzt; dazu wird eine 10%ige Silbernitratlösung tropfenweise zugegeben, bis sich ein wolkiger Niederschlag bildet. Diese Silberlösung wird auf die Präparate gebracht, die 1 bis 2 Minuten bis zur Braun- und Schwarzfärbung erwärmt werden; Abspülen der Ausstriche mit Wasser. Unter dem Mikroskop erscheinen die Elementarkörperchen schwarz gefärbt.

Als die beste Färbungsmethode der Elementarkörperchen kann die Viktoriablaufärbung von HERZBERG (1934) gelten. HAAGEN und KODAMA (1934) fanden diese Färbung allen anderen Darstellungsmethoden besonders zur morphologischen Differenzierung der Elementarkörperchen überlegen. Die frischen lufttrockenen Ausstrichpräparate werden 10 Minuten senkrecht in destilliertes Wasser gebracht und anschließend im Brutschrank über Nacht getrocknet. Die Färbung erfolgt ohne vorherige Fixierung in einer 3%igen filtrierten Lösung von Viktoriablau 4 R 10—15 Minuten lang. Die Elementarkörperchen lassen sich auch bei nur spärlichem Vorkommen außerhalb oder innerhalb von Zellen diagnostizieren, da sie sich deutlich von den Zerfallsprodukten, die bei den anderen Färbungen die Klarheit des Gesichtsfeldes beeinträchtigen, unterscheiden lassen. Die Elementarkörperchen werden mit dem Viktoriablau tief blau gefärbt. Eine Gegenfärbung erübrigt sich meistens.

In den Ausstrichpräparaten von Vaccinevirkulturen findet man die Elementarkörperchen nicht nur intracellulär, sondern in großen Mengen teils zusammengeballt, teils diffus zerstreut auch außerhalb der Zellen.

VI. Die Verfahren zur Züchtung des Vaccinevirus in vitro.

Das Variola-Vaccinevirus läßt sich in vitro sowohl in echten Gewebekulturen, d. h. Eintropfenkulturen und CARREL-Schalen, als auch in flüssigen Medien unter Zusatz von lebenden Zellen züchten, wobei das Gewebewachstum selbst allerdings nur von sekundärer Bedeutung ist.

1. Das Anlegen von Eintropfenkulturen.

a) Gewinnung des Plasmas. Bei der Blutentnahme ist darauf zu achten, daß alle gerinnungsfördernden Einflüsse vermieden werden müssen, bis das Plasma durch Zentrifugieren abgeschieden worden ist. Man muß daher davon absehen, bei den zur Entblutung gelangenden Tieren eine Herzpunktion unmittelbar durch die uneröffnete Brustwand zu machen, da die bei diesem Vorgange mit in das Blut gelangenden Gewebstrümmer und der Gewebssaft selbst eine vorzeitige Gerinnung des Gesamtblutes begünstigen. Der Gefahr dieses vorzeitigen Gerinnens wird am besten dadurch begegnet, daß die zur Blutentnahme besonders gut geeigneten großen Arterien oder Venen freigelegt werden. Bei dem am häufigsten verwandten Kaninchen wird folgendermaßen vorgegangen:

Bei dem nicht zu alten Kaninchen werden die Haare am Halse mit einer Schere kurz verschnitten; dann wird das Tier fest auf ein Operationsbrett aufgespannt, und zwar so, daß der Kopf mit dem Hals frei über die Brettstirnseite hängt. Durch einen Narkosehalter erfolgt Fixierung des Kopfes, wobei darauf zu achten ist, daß der Hals wohl straff nach unten gespannt ist, das Kaninchen trotzdem aber unbehindert zu atmen vermag. Die Narkose erfolgt

mit Äther. Die Haut wird inzwischen mit Alkohol sorgfältig gereinigt und in der Mittellinie des Halses zwischen Sternum und Unterkiefer in einer Länge von etwa 10 cm gespalten. Beide Hautränder werden mit sterilen Mullstreifen, die an den beiden Schnittenden mittels Tuchklammern an der Haut befestigt werden, abgedeckt, so daß zwischen ihnen ein spaltförmiges Operationsfeld frei bleibt. Durch weitere Scherenschnitte werden Fascien und Muskeln in der Längsrichtung getrennt, bis die Trachea freiliegt. Zu beiden Seiten von der Luftröhre liegen die großen Halsschlagadern. Die eine Carotis wird frei präpariert, durch zwei kleine Arterienklammern abgeklemmt und zwischen diesen durchgeschnitten. Der distale Carotisstumpf wird mittels einer Präpariernadel in ein Zentrifugenröhrchen, das zuvor mit 1,0 ccm Heparin, einem gerinnungshemmenden Leberferment, beschickt worden ist, geleitet und auf diese Weise unter

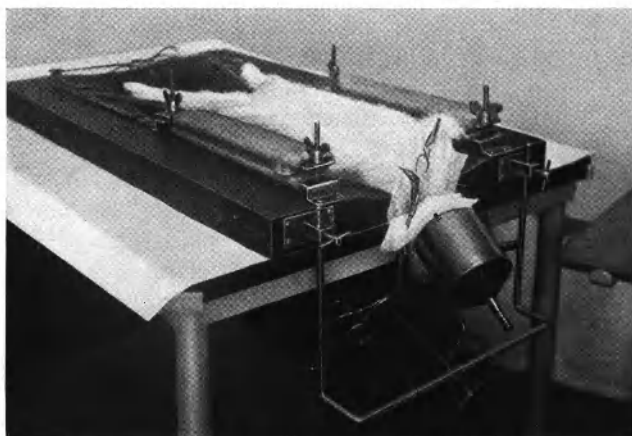


Abb. 2. Blutentnahme bei einem Kaninchen aus der Carotis.

Umgehung einer Spritze das Blut unmittelbar in Glasröhrchen aufgefangen. Nach etwa 10—15 Minuten langem Zentrifugieren des Blutes in Eisbechern bei 3000—3500 Umdrehungen ist für sofortiges Abfüllen des Plasmas in alkalifreie Glasröhrchen (Jenaer Glas) Sorge zu tragen. Bis zum Gebrauch ist das Plasma im Eisschrank aufzubewahren. Auf diese Weise kann es wochenlang ohne Gefahr der Gerinnung gebrauchsfähig gehalten werden.

b) Herstellung des Gewebsextraktes. Es empfiehlt sich im allgemeinen, für Eintropfenkulturen von Kaninchengewebe auch Kaninchengewebeextrakte zu verwenden. In Frage kommt hier vor allem Milzextrakt. Die Milz wird in einem Schälchen unter sterilen Kautelen mit einer Schere fein zerkleinert oder im Mörser zerrieben, mit Ringer- oder Tyrode-Lösung (p_H 7,6) im Verhältnis von etwa 1:5 bis 1:10 versetzt und 10—15 Minuten lang zentrifugiert. Die dann überstehende ziemlich klare und nur wenig blutige Flüssigkeit wird sorgfältig abpipettiert und als Extrakt, d. h. wachstumsfördernde Substanz, für die Eintropfengewebekulturen verwandt. Dieser Extrakt ist allerdings nur kürzere Zeit haltbar. Es empfiehlt sich, ihn nicht länger als eine Woche aufzubewahren.

c) Vorbereitung des Gewebes. Für Hodenkulturen gilt z. B. folgendes: Der Hoden eines jungen Kaninchens, etwa 4—5 Pfund schwer, wird abdominal

herausgenommen. Zur Züchtung am besten geeignet erscheint das Gewebe am spitzen Pol des Hodens. Das Gewebe wird unter Vermeidung von Austrocknung in einer Petrischale mit scharfen Lanzetten oder Irismessern in etwa 1,0 qmm große Stückchen mit möglichst glatten Rändern zerschnitten und dann bis zur Übertragung auf die Deckgläschen unter Ringer- oder Tyrode-Lösung gehalten.

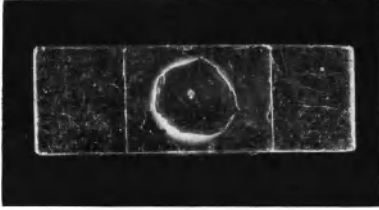


Abb. 3 Eintropfenkultur im Objektträger.

Dient normaler Hoden als Ausgangsgewebe, so werden die fertig geschnittenen Stückchen etwa 10 Minuten lang in eine virushaltige Gewebsemulsion, z. B. von infiziertem Hoden oder Gehirn getaucht. Die Virusemulsion wird folgendermaßen hergestellt: Das infizierte Gewebe — bei Verwendung von Hoden soll dieser noch nicht hämorrhagisch sein — wird steril entnommen und unter Zusatz von Ringer- oder Tyrode-Lösung im Mörser fein zerrieben. Nach etwa 15minütigem Zentrifugieren erfolgt Abpipettieren der überstehenden Flüssigkeit, die als Virusausgangsmaterial dient.

Je 5 sterile säure- und alkalifreie Glimmerdeckgläschen — 25×35 mm groß — werden in einer flachen Petrischale ausgebreitet.

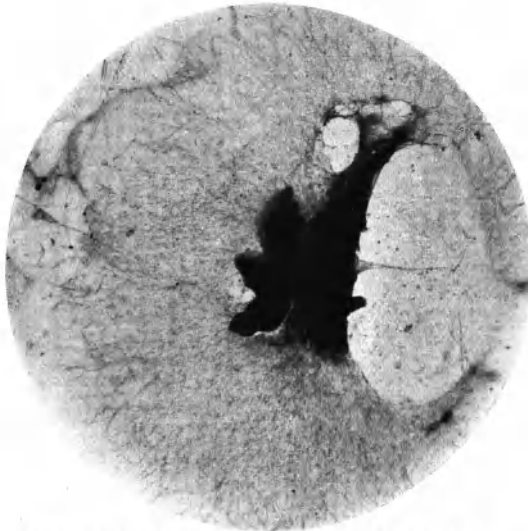


Abb. 4. Eintropfenkultur vom Hoden, 7 Tage gezüchtet, (Färbung: Hämatoxylin DELAFIELD).

Hohlgeschliffene dicke Objektträger mit tiefem Schliff, wie sie auch sonst in der Gewebezüchtung gebraucht werden, erhalten einen Vaseline- oder Vaseline-Paraffinring. Die Mischung des Züchtungsplasmas mit dem Gewebsextrakt erfolgt im Verhältnis von etwa 3:2. Mit einer Tropfpipette bringt man einen Tropfen dieses Gemisches auf die Glimmerplättchen und streicht ihn mit einer Lanzette flach aus. Zu jedem Tropfen kommt ein Gewebestück. Nach erfolgter Gerinnung des Plasmas werden die Glimmerplättchen auf den hohlgeschliffenen Objektträgern befestigt und sorgfältig mit der Vaseline an den Rändern ab-

gedichtet, um ein Austrocknen zu vermeiden. Die Bebrütung der nunmehr fertigen Gewebekulturen erfolgt bei 37°C . Dabei hat man darauf zu achten, daß der Tropfen nicht hängt, sondern auf dem Glimmer ruht, die Kulturen sind mit dem Hohlgeschiff und dem Glimmerplättchen nach unten, am besten in flachen Metallkästen, die mit entsprechenden Rippen versehen sind, zwischen denen Platz für die Deckgläschen ist, aufzubewahren. Auf diese Weise bekommt das Gewebe die zum Wachstum günstige Unterstützung des Glimmers und die auswachsenden Zellen können sich unmittelbar auf diesem ausbreiten.

Errechnung der Virusvermehrung in Eintropfenhodenkulturen unter Zugrundelegung des Aufteilungsfaktors von Kultur zu Kultur.

Tabelle 1.

Datum	Material	Nummer der Passage	Teilzahl	Verdünnungsfaktor	Virulenzprobe am Auge (Fluorescprobe) positiv am
15. 11.	Normaler Hoden 10 Min. in Virus eingetaucht.
22. 11.	Geteilt. Zusatz von frischem Hodengewebe	1	2	2	...
27. 11.	dgl.	2	2	4	...
12. 12.	"	4	2	16	4. Tage +++
2. 1.	"	7	2	128	4. " +++
8. 1.	"	8	2	256	2. " ++
14. 1.	"	9	2	etwa 500	3. " +++
18. 2.	"	14	2	16000	3. " ++++
30. 4.	"	23	2	8 Millionen	2. " +++
17. 6.	"	31	2	2 Milliarden	2. " ++
6. 8.	"	37	2	128 "	2. " +++
21. 9.	"	43	2	usw.	2. " +++
29. 11.	"	52	2	"	2. " +++
4. 4.	"	30	2	"	3. " ++++
4. 7.	"	83	2	"	3. " ++++
24. 10.	"	99	2	"	3. " ++++
28. 11.	"	104	2	"	3. " ++++
27. 12.	"	108	2	"	33. " ++++

Tabelle 2.

Datum	Material	Nummer der Passage	Teilzahl	Verdünnungsfaktor	Virulenzprobe am Auge (Fluorescprobe) positiv am
17. 1.	Normaler Hoden 10 Min. in Virus eingetaucht.
25. 1.	Geteilt. Zusatz von frischem Hodengewebe	1	2	2	...
18. 2.	dgl.	5	2	32	3. Tage +++
26. 3.	"	10	2	etwa 1000	3. " +++
24. 4.	"	14	2	16000	2. " +
24. 6.	"	22	2	4 Millionen	2. " ++
6. 8.	"	28	2	256 "	2. " +++
21. 9.	"	34	2	16 Milliarden	2. " +++
29. 11.	"	44	2	usw.	2. " +++
25. 5.	"	65	2	"	2. " +++
4. 7.	"	75	2	"	2. " +++
24. 10.	"	91	2	"	2. " +++
27. 12.	"	100	2	"	2. " +++

Nach 4—5tägiger Bebrütung erfolgt die Aussortierung der schlecht gewachsenen Gewebekulturen. Nach 7 Tagen wird die erste Passage angelegt: die gut gewachsenen Gewebestückchen werden mit Lanzette oder Irismesser scharf aus dem Plasmakoagulum herausgeschnitten und je nach Größe 2—4mal geteilt. Im allgemeinen ist eine Zweiteilung am besten durchzuführen. Diese Fragmente kommen zu neuen inzwischen vorbereiteten Gewebekulturen, die frische normale Hodenstückchen enthalten. Auf diese Weise läßt sich durch die Teilung der bebrüteten Kulturen und Übertragung eines Teiles von ihnen eine dauernde Züchtung des Vaccinevirus durchführen.

Die Virulenzkontrolle der einzelnen Subkulturen kann nach verschiedenen Verfahren vorgenommen werden. Man benutzt hierzu jedoch am besten die

einfachste Methode, die darin besteht, daß man das eine Fragment der Kultur weiterzchtet, das andere dagegen auf Kaninchencornea, -haut oder -hoden verimpft. Die Virulenzprüfung kann aber auch am Meerschweinchen oder durch intracerebrale Verimpfung an der Maus erfolgen (CALMETTE-GUÉRIN, GROTH, OTHAWARA, GINS, HAAGEN).

Da eine Bestimmung des Virulenzgrades, die gleichzeitig eine solche der Virusmenge darstellt, durch Titration infolge der jeweils zur Verfügung stehenden kleinen Materialmengen einwandfrei nur sehr schwer durchführbar ist, beschränkt man sich zweckmäßigerweise auf den Grad der am Tier erzielten Reaktion unter Berücksichtigung des jeweiligen Aufteilungsfaktors der Kulturen, welcher gleichzeitig einen Eindruck über die Mindestvermehrung des Virus vermittelt (HAAGEN 1928, 1931).

2. Züchtung des Vaccinevirus in größeren Mengen.

Die Eintropfenkultur liefert jeweils nur eine relativ kleine Virusmenge. Um größere Quantitäten zu erhalten, müssen daher andere Wege eingeschlagen werden. Zur Züchtung des Vaccinevirus kommen zur Zeit folgende Verfahren in Frage:

- a) Kultivierung des Virus in CARREL-Schalen und in Flaschen.
- b) Kultivierung in befruchteten Hühnereiern.

a) Kultivierung in Carrel-Schalen und in Flaschen.

α) **Schalenkulturen.** Die Vorbereitung der Gewebe und des Nährmediums entspricht jener bei der Anlage von Eintropfengewebekulturen. Als Kulturschalen werden vorteilhaft die CARREL-D-Schalen verwandt. Diese aus alkali-freiem (Jenaer) Glas bestehenden Gefäße haben einen Durchmesser von 3, 5 oder mehr Zentimetern. An der Seitenwand ist ein Hals von 1,0 cm Durchmesser und 3,0 cm Länge angeschmolzen. Der Verschluß dieses Halses, durch den die Beschickung der Schale erfolgt, geschieht durch einen Wattestopfen, der außerdem durch einen Überzug von Cellophan oder Stanniol abgedichtet wird.

In CARREL-Schalen erfolgt die Züchtung der Gewebe gewöhnlich in einem aus 2 Schichten bestehenden Medium¹. Die feste Phase, die den Boden der Schale bedeckt, besteht aus koaguliertem Plasma, in dem sich die Gewebefragmente befinden, die darüber kommende flüssige Phase aus der die hauptsächlich Nährstoffe enthaltenden Flüssigkeit, dem Extrakt oder dergleichen.

In der Schale werden 0,5 ccm Plasma und 1,5 ccm 5%igen Gewebeextrakts gemischt und vor Eintritt der Gerinnung mit mehreren Gewebefragmenten beschickt. Pro 1,0 qcm Fläche sollte nur etwa 1 Fragment verwandt werden. Nach eingetretener Koagulation wird die flüssige Phase hinzugefügt. Das Virus kann dem Plasmagemisch entweder in der Emulsion infizierter Gewebe oder aber auch in einer infizierten Eintropfengewebekultur enthalten zugesetzt werden. Die Kultur des Virus in den Schalen kann nach 2 Verfahren erfolgen. Das eine geht wie bei der Eintropfenkultur davon aus, von der bebrüteten Kultur Gewebestückchen zu entnehmen und diese auf frische Kulturen zu übertragen, um dadurch eine fortlaufende Züchtung von Gewebe zu Gewebe zu erreichen.

¹ Nähere Anweisung siehe in A. FISCHER: Gewebezüchtung, Handbuch der Biologie der Gewebezellen in vitro. 3. Ausgabe. München: R. Müller & Steinicke, 1930.

Der andere Weg, den CARREL und RIVERS (1927) beschrrieben, besteht darin, daß nach mehrtägiger Bebrütung die flüssige Phase entfernt und frische Nährflüssigkeit zugesetzt wird. Auf diese Weise läßt sich das Virus ohne Subkultivierung bis zu einem Monat in derselben Schale und denselben Geweben züchten. Die Weiterkultivierung des Virus erfolgt dann in der Weise, daß das gesamte Plasmagerinnsel mit dem Gewebe der Schale entnommen und im Mörser fein zerrieben wird. Der flüssige Anteil der Verreibung enthält in der Regel genügend Virus, um als Ausgangsmaterial für eine Subkultur dienen zu können.

Eine weitere Methode zur Züchtung des Vaccinevirus ursprünglich auch in CARREL-Schalen haben MAITLAND und MAITLAND (1928) angegeben. Diese Methode hat die allergrößte praktische Bedeutung bekommen.

Der wesentliche Fortschritt dieses Vorgehens ist der Wegfall der beiden Phasen des Züchtungsmediums. An Stelle des voneinander getrennten Plasmagemisches und der Nährflüssigkeit wurde ein flüssiges aus Serum und Tyrode-Lösung bestehendes Medium, in welchem sich das am besten in einem Gewebsquetscher (z. B. nach FISCHER) zerkleinerte Gewebe suspendiert befindet, eingeführt. Die Dauerkultivierung erfolgt

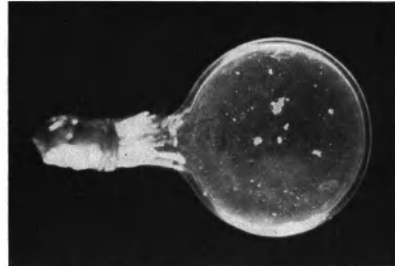


Abb. 5. CARREL-Schale.

dann derart, daß ein Teil der durch Absetzen von den wesentlichsten Gewebestandteilen befreiten Flüssigkeit der 4—7 Tage lang bebrüteten Kultur auf ein frisches entsprechend zusammengesetztes Nährmedium übertragen wird.

Als Serum wird zweckmäßigerweise solches vom Kaninchen oder Huhn, als Gewebezusatz Hühnerembryonalgewebe oder Gewebe verschiedener Kaninchenorgane, wie Niere oder Hoden, verwandt.

β) **Flaschenkulturen.** LI und RIVERS (1930) modifizierten das Verfahren von MAITLAND und MAITLAND insofern, als sie das Nährmedium durch Weglassen des Serums noch weiter vereinfachten und an Stelle der CARREL-Schalen zuerst ERLLENMEYER-Kolben und später von ihnen besonders konstruierte Flaschen, welche am Halse eine Auffangrinne für Kondenswasser mit Abflußrohr besitzen, verwandten. Im allgemeinen genügen jedoch auch gewöhnliche Glaskolben.

Je nach Größe der Flaschen können Kulturen mit bis zu 50,0 ccm Nährmedium bequem angelegt werden.

Von großer praktischer Bedeutung bei der Vaccineviruszüchtung ist die Tyrode-Lösung geworden. Bei ihrer Herstellung ist zu beachten, daß sie nicht in der Hitze sterilisiert werden darf, sondern durch BERKEFELD- oder SEITZ-Filtration keimfrei gemacht werden muß. Folgende Zusammensetzung hat sich bewährt:

NaCl	8,00 g	NaH ₂ PO ₄	0,05 g
KCl	0,20 g	NaHCO ₃	1,00 g
CaCl ₂	0,20 g	Glucose	1,00 g
MgCl ₂	0,10 g	Aqua dest. ad .	1000,00 ccm

Die einzelnen Bestandteile sind getrennt aufzulösen und dann erst zu mischen. Die p_H-Konzentration wird zweckmäßigerweise auf 7,6 eingestellt.

Die aus einer Hühnerfarm oder eigener Hühnerzucht bezogenen frischen Bruteier werden sorgfältig gereinigt und in einem Eierbrutschrank 12 Tage bebrütet. Dann werden die Eier mit Alkohol abgerieben und am stumpfen Pol mit Jodtinktur angestrichen. Nach Eröffnung des Eies an diesem Pole und sorgfältiger Entfernung der weißen Eihaut wird der Embryo mit stumpfer Pinzette oder einem kleinen Muskelhaken aus der Schale herausgenommen und vom Dottersack getrennt. Nach Waschen in Ringer- oder Tyrode-Lösung in Petrischalen, die mehrmals zu wechseln sind, werden die Augen entfernt. HERZBERG (1935) empfiehlt außerdem auch Herausnahme von Leber und Gallenblase. Die Zerkleinerung der Embryonen erfolgt entweder in einem Gewebsquetscher nach FISCHER, wenn größere Mengen von Gewebsbrei hergestellt werden sollen, oder in der Petrischale mit einer Schere. Der Deckel der



Abb. 6. Züchtungsflasche nach LI und RIVERS.

Petrischale wird an der dem Arbeitenden gegenüberliegenden Seite nur so weit gelüftet, daß man mit der Schere schneiden kann. Diese Vorsicht ist zur Vermeidung von bakteriellen Verunreinigung unbedingt wahrzunehmen. HERZBERG fügt dem Gewebsbrei außerdem noch die feinzerschnittene Chorio-Allantois zu. Je nach Größe der Kulturgefäße werden diesen 1 bis mehrere Tropfen des Gewebsbreies zugesetzt. In 50 ccm-Kolben kommen 5,0 ccm Tyrode-Lösung und 1 Tropfen Gewebsbrei, in 100 ccm-Kolben 10,0 ccm und in 1-Literkolben 50,0 ccm Tyrode-Lösung mit entsprechenden Mengen Gewebsbrei. Der Gewebsbrei ist möglichst gleichmäßig in der Tyrode-Lösung zu verteilen; Zusammenballungen sind zu vermeiden. Die Bebrütung erfolgt bei 37,5—38° C. Nach der Bebrütung werden die Kolben auf bakterielle Sterilität durch Verimpfung von Prober auf Bouillon und Agar geprüft.

Die Passagen werden so angelegt, daß 0,25—0,5 ccm der 5—7 Tage bebrüteten Kultur auf je 5,0—10,0 ccm frischen Nährbodens verimpft werden. Ein 50 ccm-Kolben würde demnach 0,25 ccm Kulturvirus und 4,75 ccm Tyrode-Lösung mit Gewebsbrei erhalten.

Über den Umfang der Virusvermehrung in den einzelnen Passagen werden verschiedene Angaben gemacht. HERZBERG (1935) erhielt bei fünftägige Kultivierung eine durchschnittliche Vermehrung um das 50—100fache.

b) Kultivierung des Vaccinevirus in befruchteten Hühnereiern.

Zur ununterbrochenen Züchtung des Vaccinevirus im befruchteten Hühnerei ist eine regelmäßige Belieferung mit einem hohen Prozent (80—90%) befruchteten Hühnereier unerlässlich. Die Bebrütung erfolgt zweckmäßigerweise nicht in einem gewöhnlichen Brutschrank, wie er in den bakteriologischen Laboratorien gebräuchlich ist, sondern in einem richtigen Eierbrutschrank, der auf etwa 38° C einreguliert sein muß. Ein genügender Feuchtigkeitsgehalt der Luft in diesem Brutschrank ist von größter Wichtigkeit, um die Embryonen sich am Leben zu erhalten. Die Eier sind täglich einmal um ihre Längsachse um 180° zu wenden.

12—14tägige Embryonen eignen sich am besten zur Beimpfung mit dem Virus. Mittels einer abgeschirmten Lampe oder eines besonderen Eierdurch-

leuchtungsapparates wird festgestellt, ob die Embryonen leben und an welcher Stelle sie der Schale am nächsten liegen. Diese Stelle wird durch einen Kreis markiert und dann sorgfältig mit Jodalkohol gereinigt. In gleicher Weise wird der stumpfe Eipol gereinigt und dann mit einer Präpariernadel durchbohrt. Dadurch kann die in der Luftblase befindliche Luft entweichen und die Chorio-Allantois beim Öffnen des Eies mit dem Embryo heruntersinken, wodurch ein freier Raum zwischen Schale und Embryo geschaffen wird. Von der Eischale wird an der markierten Stelle ein Stück von etwa 1,0 qcm entfernt, wobei die weiße Eihaut sorgfältig zu schonen ist und letztere dann besonders mit Schere und Pinzette herausgeschnitten wird. Peinlich aseptisches Arbeiten ist von der größten Wichtigkeit. Nunmehr liegt der von der Chorio-Allantois eingehüllte Embryo frei. Durch die Öffnung wird das Virus — sei es aus einem Stückchen einer infizierten Eintropfenkultur, sei es noch nicht *in vitro* gezüchtetes vom Tiere oder aus der Impfpustel eines Menschen stammendes Virus — auf die Chorio-Allantois (Eihaut) gebracht. Um die Öffnung wird ein Vaselineering gelegt und diese mit einem auf den Vaselineering gedrückten Cellophanblättchen dicht verschlossen.

GOODPASTURE und Mitarbeiter benutzten zum Öffnen des Eies eine kleine Bohrmaschine, wie sie von Zahnärzten gebraucht wird und die mit einer Carborundscheibe versehen ist. Mit dieser Scheibe läßt sich sauber ein quadratisches oder rundes Stück aus der Eischale ausschneiden. Das herausgeschnittene Stück kann nach Einbringung des Virus wieder zum Verschließen der Öffnung benutzt werden.

Eine andere Methode der Beimpfung ist die durch die unverletzte Eischale. Die desinfizierte Schale wird lediglich mit einer kräftigen Nadel durchstoßen und durch das Loch mit einer Spritze die virushaltige Flüssigkeit eingespritzt. Diese Methode ist jedoch in ihrem Erfolg sehr unsicher, da keine Kontrolle vorhanden ist, ob vielleicht der Embryo mit verletzt worden ist oder nicht.

Nach dreitägiger Bebrütung nunmehr bei 37° C wird das Ei wieder unter sterilen Vorsichtsmaßnahmen geöffnet und die durch die Virusinfektion inzwischen charakteristisch veränderte Chorio-Allantois mit Pinzette und Schere entfernt. Tote Embryonen dürfen nicht verwendet werden. Die Membran ist in der Ausdehnung der Infektion, die mehrere Quadratcentimeter betragen kann, verdickt und gegenüber der umgebenden nicht veränderten Eihaut mehr oder weniger getrübt. Sie ist außerdem mit mehr oder weniger zusammenfließenden Bläschen bedeckt.

Von jedem Eihäutchen wird eine bakteriologische Sterilitätsprüfung vorgenommen. Die Virulenz der Membranen läßt sich schnell feststellen; mit geeigneten Färbemethoden, auf die an anderer Stelle eingegangen wurde, lassen sich große Mengen von Elementarkörperchen nachweisen.

Eine Aufbewahrung der infizierten Häute kann unter Erhaltung der Wirksamkeit für längere Zeit in gut verschlossenen Schälchen im Eisschrank bei 0—4° C ohne Zusatz von Konservierungsmitteln, aber auch in Glycerin oder in getrocknetem Zustand erfolgen. Die Trocknung erfolgt am besten in einem Tiefkühl-Vakuumtrockenapparat (—10° C) über Calciumchlorid oder Phosphor-pentoxid. Durch Weiterimpfung der frischen oder bereits aufbewahrt gewesenen infizierten Eihäute können fortlaufende Vaccinereinkulturen im Ei durchgeführt werden.

Verschiedentlich sind Berechnungen angestellt worden, ob die Verwendung von Kulturlymphe in größerem Ausmaße eine Verbilligung der Pockenschutzimpfung bedeuten würde. Die Ansichten hierüber gehen noch auseinander. HERZBERG berechnete unter Zugrundelegung der bisherigen Methodik, daß 400 Bruteier ausreichend sein würden, um 400 000 Impfportionen herzustellen. Eine Impfanstalt würde nach seinen Angaben für die sonst hierzu erforderliche Lymphmenge 30—40 Kälber benötigen. Wahrscheinlich kann man aber bei weiterem Ausbau der Technik, die bisher noch mit einem verhältnismäßig hohen Prozentsatz an ausfallenden Eiern (nicht befruchtet, Absterben während der Bebrütung) rechnen muß, diese Zahl von 400 Eiern noch erheblich herabsetzen und dadurch die Herstellungskosten weiter verringern. Die gleiche Ausbeute an Kulturlymphe dürfte mit der entsprechenden Anzahl von Eiern auch in Tyrode-Kulturen zu erzielen sein.

Die Einführung des gezüchteten Vaccinevirus als Pockenschutzlymphe würde demnach neben anderen Vorteilen, von denen die absolute Keimfreiheit des Kulturmaterials mit der wichtigste ist, eine ganz außerordentliche Verbilligung und Vereinfachung des gesamten Impfgeschäftes bedeuten.

VII. Bisherige Erfahrungen über die Brauchbarkeit von Kulturlymphe zur Pockenschutzimpfung.

Die Frage der Herstellung eines vollständig keimfreien Pockenimpfstoffes beschäftigt die Impfanstalten bereits seit vielen Jahren. Es war naheliegend, daß gerade der Gewebezüchtung, nachdem die ersten Erfolge der Züchtbarkeit der verschiedensten Virusarten in Verbindung mit ihr bekannt wurden, besondere Aufmerksamkeit zugewandt wurde. Dies um so mehr, als sich bei der in-vitro-Züchtung wesentliche Vorteile ergaben, die am Tier überhaupt nicht oder nur schwer zu erreichen sind. Zu diesen Vorteilen gehören die absolute Sterilität, die zu jeder Zeit leicht kontrolliert werden kann, sowie die Billigkeit und Einfachheit in der Herstellung der Kulturlymphe.

Die ersten bekanntgewordenen Schutzimpfungen an Kindern mit einer Kulturlymphe wurden von RIVERS (1931) vorgenommen. Er verwandte eine bakterienfreie Dermovaccine, die in einem aus Tyrode-Lösung und Hühnerembryonalgewebe bestehenden Nährmedium kultiviert worden war. Die drei mit dem Virus der 11. Passage geimpften Kinder waren 11, 22 und 24 Monate alt. Bei allen drei Kindern traten typische Impfreaktionen mit gut ausgebildeten Pusteln auf. Der Impferfolg selbst konnte insofern als zufriedenstellend bezeichnet werden, als spätere Nachimpfungen mit gewöhnlicher Kälberlymphe erfolglos verliefen.

Später impften RIVERS und WARD [1933 (3)] mit Tyrode-Kulturen eines dermalen Virusstammes 118 Jugendliche und Kinder. Bei 100 Kindern wurden positive Impfreaktionen erzielt.

HERZBERG (1932) stellte ebenfalls Schutzimpfungen an Erstimpflingen mit Tyrode-Kulturvirus an. Er benutzte als Ausgangsvirus eine humanisierte Lymphhe, die nach dem Verfahren von LI und RIVERS gezüchtet worden war. Impfungen an Erwachsenen zeigten, daß die Kulturlymphe nicht nur auf der Kaninchenhaut, sondern auch am Menschen gute Pustelbildung verursacht. Daraufhin wurden von HERZBERG zunächst 7 Kinder im Alter von 6—12 Monaten

mit der 15. Kulturpassage, welche einen Titer von 1:30000 hatte und weder verdünnt, noch sonst irgendwie aufgearbeitet wurde, geimpft. Sämtliche Impflinge reagierten mit guter Pustelbildung. Diese Erfolge veranlaßten HERZBERG, eine größere Zahl von Erstimpfungen, insgesamt 145, im Alter von 8—10 Monaten zu impfen. Als Lymphe dienten nunmehr eine Tyrode-Kulturlymphe der 25. bzw. 27. Passage sowie eine Eihautkulturlymphe der 4., 7. und 11. Passage. Vor ihrer Verwendung waren diese Lymphen mit Glycerin versetzt 4—8 Wochen im Frigo bei 3° C aufgehoben worden.

HERZBERG nahm seine Impfungen nach den deutschen Impfvorschriften nur mit zwei 3—4 mm langen Ritzungen vor. Tyrode- und Eihautlymphem mit einem Titer von nur 1:10000 erwiesen sich als zu schwach, denn bei 70 Kindern wurde mit diesen nur in etwa 65—70% ein personeller Erfolg erzielt. Mit Lymphem beider Herstellungsarten vom Titer 1:20000 bis 1:30000 wurden 46 Kinder mit 85% Erfolg geimpft. Die Eihautlymphe ergab etwas bessere Resultate als die Tyrode-Lymphe. Der Schnitterfolg betrug nur 61%, da häufig mit beiden Lymphem nur ein von zwei Schnitten angegangen war. Erst mit einer Eihautlymphe vom Titer 1:50000 bis 1:60000 gingen sämtliche Impfungen an. Bei 24 von insgesamt 26 Kindern wurde ein voller Schnitterfolg erzielt, während bei den übrigen beiden Kindern nur je ein Schnitt angegangen war. 10 von diesen mit Kulturlymphe erfolgreich geimpften Kindern wurden drei Monate später mit gewöhnlicher Kälberlymphe vom Titer 1:40000 nachgeimpft. Sie wiesen alle eine volle Immunität auf.

Hervorgehoben wird von HERZBERG der im allgemeinen sehr milde Impfverlauf nach Impfung mit beiden Kulturlympharten. Bei Tyrode-Lymphe setzte die Pustel- und Areabildung etwa 1—2 Tage später als bei der Eihautlymphe ein. Andere Unterschiede in der Wirksamkeit beider Kulturlymphem wurden nicht festgestellt. Die Eihautlymphe erwies sich nur insofern der Tyrode-Lymphe überlegen, als Impferfolge mit gleichzeitigem Angehen beider Schnitte nur von ersterer bei einem Titer von 1:50000 erhalten wurden. Dagegen führte die Tyrode-Lymphe, die bisher nur mit einem Titer von 1:30000 gewonnen werden konnte, nur in 80—85% zu diesem Erfolge. Um befriedigende Impferfolge zu erzielen, müssen offenbar Kulturlymphem mit einem Titer von etwa 1:50000 verwandt werden. Diesen Titer erreichte bei der Züchtung und bei Lagerung bisher nur die Eihautlymphe.

HERZBERG zieht aus seinen Impfergebnissen an Erstimpfungen vorläufig den Schluß, daß die Eihautlymphe der Tyrode-Lymphe überlegen zu sein scheint und daher vorläufig der letzteren beim öffentlichen Impfgeschäft vorzuziehen sei.

Über die größten Erfahrungen mit Schutzimpfungen am Menschen mit Kulturlymphem verfügen bisher GOODPASTURE und Mitarbeiter. Sie verwandten allerdings ausschließlich Eihautlymphe, so daß ihr an sich großes Impfmateriale keine Schlüsse auf die etwaige Überlegenheit dieser Lymphe über die Tyrode-Lymphe gestattet.

Zunächst wurden von diesen Autoren 18 nicht immune Personen im Alter von 3—35 Jahren mit der Ein-Ritzmethode geimpft. 6 Personen erhielten ein dermales Vaccinevirus, das durch 6 Eihautpassagen gezüchtet und bereits 5 Monate mit Glycerinzusatz im Eisschrank aufbewahrt worden war. Vier Personen wurden mit der 65. Eihautpassage eines ebenfalls dermalen Vaccinevirusstammes und schließlich 7 Personen zur Kontrolle und zum Vergleich

der erzielten Erfolge mit einer starken Kälberlymphe geimpft. Von den 11 mit Kulturvirus geimpften Personen bekamen 10 eine positive Impfreaktion, die am 10. und 11. Tage ihren Höhepunkt mit einer Area von 3—6 cm im Durchmesser erreichte. Nur in einem Falle kam es zu höherem Fieber. Beim Vergleich der mit Kulturlymphe und mit Kälberlymphe hervorgerufenen allgemeinen Impfreaktionen konnten besondere Unterschiede nicht festgestellt werden. Hingewiesen wird auf den jedoch viel geringeren Eitergehalt und auf die viel geringeren örtlichen Reaktionen nach Impfung mit der Kulturlymphe als nach der Impfung mit Kälberlymphe. Während bei allen mit der letzteren geimpften Personen eine beträchtliche Schwellung der Achsellymphdrüsen auftrat, war dies bei den mit der Eihautlymphe geimpften Personen gar nicht oder nur in geringer Weise der Fall. GOODPASTURE und Mitarbeiter bezeichnen die Impfreaktion mit der Kälberlymphe als viel bösartiger als jene mit der Eihautlymphe. Beim Vergleich des mit den beiden Lymphen erzielten immunisatorischen Effektes ergaben sich keine wesentlicheren Unterschiede.

Die 11 mit Kulturlymphe geimpften Personen wurden zwei- bzw. drei Monate später mit gewöhnlicher Kälberlymphe nachgeimpft. Mit Ausnahme einer Person wurden in den übrigen 10 Fällen typische Immunitätsreaktionen erzielt. Auch diese verliefen in gleicher Weise wie bei den vorher mit Kälberlymphe geimpften Personen.

An 15 weiteren Erstimpfungen im Alter von 5—25 Jahren vorgenommene Impfungen mit derselben Impftechnik wurde das Kulturvirus der 95. Eihautpassage geprüft. Zur Kontrolle erfolgten 5 Impfungen mit Kälberlymphe. Von den 15 mit Kulturvirus geimpften Personen reagierten 13 typisch positiv, von den 5 Kontrollen 4; die 5. Person bekam eine Immunitätsreaktion und mußte daher ausschalten. Auch in dieser Reihe war der Impferfolg mit Kulturlymphe milder als mit Kälberlymphe.

Entsprechende Ergebnisse wurden an 20 Personen im Alter von 10—50 Jahren nach Impfung mit der 100. Eihautpassage erhalten. Auch bei diesen ergaben 2 Monate bis 1 Jahr später ausgeführte Revaccinationen mit Kälberlymphe typische Immunitätsreaktionen.

Nach diesen nur als günstig zu bezeichnenden Impfergebnissen mit der Eihautlymphe an einem zunächst beschränkten Personenkreis gingen GOODPASTURE und Mitarbeiter zu der ersten Massenimpfung über. Diese wurde an 1074 Klein- und Schulkindern im Alter von 4—20 Jahren mit Kulturvirus der 100. Eihautpassage ausgeführt. 978mal handelte es sich anamnestic um Erstimpfungen. In dieser Gruppe betrug die Zahl der positiven Impfreaktionen 93,6%. Dieser hohe Prozentsatz ist durchaus mit jenem nach Impfung mit einer starken Kälberlymphe zu vergleichen. Eine generalisierte Vaccine, lokale oder allgemeine Komplikationen wurden niemals beobachtet. Dagegen trat wieder ein etwas milderer klinischer Verlauf gegenüber der Impfung mit Kälberlymphe hervor.

Auch LEHMANN (1934) hat einige Impfungen am Menschen mit Eihautlymphe vorgenommen, aber von Impfungen an Erstimpfungen zunächst abgesehen. Drei Erwachsene bekamen nach der Impfung typische Frühreaktionen ohne Area oder sonstige Allgemeinerscheinungen.

COFFEY (1934) unternahm Impfungen mit Tyrode-Kulturen an Kindern. Die Zahl der mit dieser Lympe erzielten positiven Impfreaktionen war jedoch

geringer als nach Impfung mit Kälberlymphe. COFFEY glaubt aber, daß dennoch weitere Versuche mit Kulturlymphe angestellt werden müssen, um sie noch weiter zu verbessern, da sie an sich wirksam und dabei sehr stabil wäre, so daß später die Kälberlymphe durch Kulturlymphe ersetzt werden könnte.

GALLARDO (1934/35) wiederum hält die Tyrode-Lymphe ohne weiteres allen nach anderen Verfahren hergestellten Lymphen für überlegen. Zu diesem Urteil ist GALLARDO auf Grund eigener Erfahrungen an 1896 Erstimpflingen und 785 Wiederimpflingen, die alle mit einem dermalen Tyrode-Kultivirus geimpft worden waren, gekommen. Da die Tyrode-Lymphe besonders der Kälberlymphe überlegen sei, empfiehlt er sie daher zu Impfzwecken ganz besonders.

VIII. Schluß und Zusammenfassung.

Noch vor einigen Jahren war man zur Züchtung des Variola-Vaccinevirus ausschließlich auf den Menschen oder die verschiedenen für das Virus empfänglichen Laboratoriumstiere angewiesen. Diese Züchtungen im Tier haben in der experimentellen Pockenforschung wie auch in der Praxis der Impfstoffherstellung einen bedeutenden Raum eingenommen. Wenn sie in der vorliegenden Besprechung der Kultivierung des Variola-Vaccinevirus trotzdem keine Berücksichtigung erfahren haben, so ist dies deswegen geschehen, weil man an sich unter Züchtung eines Krankheitserregers die Vermehrung desselben außerhalb des lebenden Organismus in einem künstlichen Nährboden versteht. Ferner ist aber auch deswegen von einer Besprechung Abstand genommen worden, weil die Züchtung des Pockenvirus im Tier so weitgehend in das große Gebiet der Impfstoffgewinnung hinüberspielt, daß eine solche nur in Verbindung mit letzterer erfolgen könnte.

Die Züchtung des Pockenvirus *in vitro* ist außerdem eine von der Züchtung des Virus *in vivo* vollständig unabhängige Technik. Sie dürfte aber bald die Methode der Wahl werden, da sie frei von allen jenen Zufälligkeiten ist, die eine Viruszüchtung im Tier immer wieder in der einen oder anderen Richtung zu beeinflussen vermögen.

Die Viruszüchtung *in vitro* hat ihre Daseinsberechtigung und sogar ihre Notwendigkeit in der Bakteriologie wie besonders in der Pockenforschung bereits hinlänglich genug erwiesen, als daß sie noch vernachlässigt werden dürfte. Sie ist jedoch nicht lediglich ein Verfahren, das vom Bakteriologen nebenher geübt werden könnte. Denn die Gewebezüchtung ist eine ebenso selbständige Arbeitsweise wie beispielsweise die bakteriologischen und serologischen Methoden auch. Nur eine gründliche Kenntnis und Beherrschung der Gewebezüchtung vermögen die Grundlagen zu schaffen, auf denen die Züchtung eines Virus erfolgreich durchgeführt werden kann.

Die hauptsächlichen Ergebnisse, welche die Züchtung des Variola-Vaccinevirus *in vitro* bisher ergeben hat, sind folgende:

1. Mit Hilfe der Gewebezüchtung und der von ihr abgeleiteten Methoden ist eine dauernde Kultivierung des Variola-Vaccinevirus unter Erhaltung seiner wesentlichen Eigenschaften möglich.
2. Zur Lebenderhaltung und dauernden Vermehrung des Vaccinevirus wie der anderen Virusarten auch ist die Gegenwart lebender Zellen in dem Züchtungsmedium erforderlich.

3. Das gezüchtete Vaccinevirus hat sich als Pockenimpfstoff bereits vielfach bewährt.

4. Ein besonderer Vorteil der gezüchteten Lymphe gegenüber den sonstigen Pockenimpfstoffen ist ihre absolute Keimfreiheit.

5. Die Gewebezüchtung hat den eindeutigen Beweis erbracht, daß das Vaccinevirus ein belebter Erreger ist und daß die Elementarkörperchen diesen Erreger darstellen.

Literatur.

- AMIES, C. R.: The attempted cultivation of vaccinia virus in conjunction with non-pathogenic micro-organisms. *Brit. J. exper. Path.* **15**, 185 (1934).
- AREIT, A.: Über Viruszüchtung in Gegenwart von Hefe. *Zbl. Bakter. I Orig.* **134**, 463 (1935).
- BAREGGI: (1) Sui microbi specifici del vajuolo, del vaccino e della varicella. *Gazz. med. Milano*, VI. s. 8 (1884).
— (2) *Gazz. Osp.* **1886**, No 4/5.
- BECHHOLD u. SCHLESINGER: Die Größenbestimmung von Herpesvirus durch Zentrifugerversuche. *Z. Hyg.* **115**, 342 (1933).
- BELIN, M.: (1) Un procédé de culture in vivo permettant de déterminer la morphologie du virus vaccinal. *Rev. internat. Vaccine* **2**, 115 (1911/12).
— (2) Culture du virus vaccinal »in vitro«. *C. r. Soc. Biol.* **65**, 348 (1913). — *Rev. internat. Vaccine* **4**, 128 (1913/14).
- BESSER, L.: Ein noch nicht beschriebener Bacillus bei der Variola vera. *Zbl. Bakter. I Orig.* **13**, 590 (1893).
- BONHOFF, H.: Studien über den Vaccineerreger. *Zbl. Bakter. I Orig.* **34**, 242 (1903). *Sitzgber. Ges. Naturwiss. Marburg* **53** (1905).
- BREINL, E.: Beitrag zur Züchtung des Vaccinevirus in vitro. *Zbl. Bakter. I Orig.* **127**, 308 (1933).
- BUTTERSACK: (1) Über ein Gebilde, welches sich in Trockenpräparaten von Vaccine und Variolalymphe sichtbar machen läßt. *Arb. Kais. Gesundh.Amt* **9**, 96 (1893).
— (2) Über Vaccine (Vortrag in der Ges. der Charitéärzte). *Dtsch. med. Wschr.* **1893 II**, 1362.
— (3) Zur Kenntnis der Vaccine. *Berl. klin. Wschr.* **1894 I**, 213.
- CALLUM, MC and E. H. OPPENHEIMER: Differential centrifugalization. A method for the study of filtrable viruses, as applied to vaccinia. *J. amer. med. Assoc.* **78**, 410 (1922).
- CALMETTE, A. et M. C. GUÉRIN: Recherches sur la vaccine expérimentelle. *Ann. Inst. Pasteur* **15**, 161 (1901).
- CARMICHAEL: *Proc. philos. Soc. Glasgow* **1886/87**.
- CARREL, A. et TH. M. RIVERS: La fabrication du vaccin in vitro. *C. r. Soc. Biol. Paris* **96**, 848 (1927).
- CASAGRANDE, O.: Sulla coltivabilità del virus vaccinico nei leucociti. *Boll. Soc. Cultori Sci. med. e natur. Cagliari*, 16. April **1910**.
- CHALYBÄUS: Diskussionsbemerkungen zum Vortrage FORNETS: Die Reinkultur der Pockenerreger. *Hyg. Rdsch.* **1913**, 1561.
- CH'EN, W. K.: Variation in potency of vaccinia virus in tissue cultures. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **31**, 152 (1934).
- CICINNATI, A.: Sulla cultura in vitro del virus vaccinico. *Ann. Med. nav. e. colon* **2**, 272 (1929).
- COFFEY, J. M.: Vaccine prepared from chicken embryo cultures for immunization against smallpox. *Amer. J. publ. Health* **24**, 473 (1934).
- COPEMAN: (1) The bacteriology of vaccinia lymph. *Brit. med. J.* **1893**, 1.
— (2) *Med. pr. and circ.* **53** (1892).
- CRACIUN, E. C.: (1) Die Heparin-Plasma-Methode für Gewebekulturen. *Arch. exper. Zellforsch.* **2**, 295 (1926).
— and E. H. OPPENHEIMER: (2) Vaccinia virus in tissue cultures. *Bull. John Hopkins Hosp.* **37**, 428 (1925).
— — (3) The cultivation of the granules of vaccinia virus. *J. of exper. Med.* **43**, 815 (1926).

- DOMBROWSKI, W.: Untersuchungen über das Contagium der Pocken. Z. klin. Med. **46**, 1 (1902).
- DOUGAL, J.: The artificial cultivation of vaccine-lymph. Glasgow med. J. **1886**, 7; **1887**, 1, 2.
- EAGLES, G. H.: (1) The cultivation of vaccinia virus. Further experiments with cell-free medium. J. exper. Path. **16**, 188 (1935).
- and D. McCLEAN: (2) Cult'vation of vaccinia virus. Brit. J. exper. Path. **10**, 35 (1929).
- — (3) Further studies on the cultivation of vaccinia virus. Brit. J. exper. Path. **11**, 337 (1930).
- — (4) Cultivation of vaccinia virus in a cellfree medium. Brit. J. exper. Path. **12**, 97 (1931).
- and A. H. KORDI: (5) The cultivation of vaccinia virus. A new series of subcultures in cellfree medium. Proc. roy. Soc. Biol. **111**, 329 (1932).
- FEILER: WERNICKES Generalbericht über das Medizinal- und Sanitätswesen der Stadt Berlin 1881. Berlin 1883.
- FIELD, J. W.: Annual report of the lymph station for the year 1933. Development of vaccine virus in the chicken embryo. Ann. Rep. Inst. med. Res. Fed. Malay States **1933**, 125.
- FLEXNER, S. and H. NOGUCHI: (1) Experiments on the cultivation of the virus of poliomyelitis. Amer. J. med. Assoc. **60**, 362 (1913).
- — (2) Experiments on the cultivation of the microorganisms causing epidemic poliomyelitis. J. of exper. Med. **18**, 461 (1913).
- — (3) Kultivierung des Mikroorganismus der Poliomyelitis epidemica. Berl. klin. Wschr. **1913 II**, 1693.
- FORNET, W.: (1) Die Reinkultur des Pockenerregers. Berl. klin. Wschr. **1913 II**, 1864.
- (2) Die Reinkultur des Variola-Erregers. Dtsch. med. Wschr. **1913 II**, 1813.
- (3) Wien. med. Wschr. **1913 II**, 2667.
- (4) La culture pure du virus vaccinal (s. Comm.). Rev. internat. Vaccine **4**, 93 (1913/14).
- (5) Über die Reinkultur des Pockenerregers. 6. Mitt. Zbl. Bakter. I Orig. **87**, 36 (1922).
- GALLARDO, E.: (1) Sur la production du virus vaccinal et la technique de la vaccination. Off. int. Hyg. **26**, 1233 (1934).
- (2) Sur la vaccination sous-cutanée avec virus cultivé et virus dermique filtré. Off. int. Hyg. **27**, 1744 (1935).
- GARRÉ, C.: Über Vaccine und Variola. Bakteriologische Untersuchungen. Dtsch. med. Wschr. **1887 I**, 239, 259.
- GASSNER: Med.-chir. Z. **3**, Nr 67 (1807).
- GAY, F. P. and R. THOMPSON: Attempts to cultivate vaccine virus in the growing chick embryo. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **26**, 556 (1929).
- GILDEMEISTER, E. u. G. HEUER: Über den Nachweis des Vaccinevirus im Blute nach cutaner Impfung. 2. Mitt. Zbl. Bakter. I. Orig. **106**, 58 (1928).
- GINS, H.: (1) Mitteilungen über experimentelle Vaccine. Berl. klin. Wschr. **1914 I**, 391.
- (2) Über experimentelle Vaccine und Vaccineimmunität. Z. Hyg. **82**, 89 (1916).
- (3) Diskussionsbemerkung zu Vortrag HAAGEN. Zbl. Bakter. I Ref. **89**, 285 (1928).
- (4) Immunität bei Variola und Vaccine. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. 8, S. 911. 1930.
- GODINHO, R.: Immunisation par le virus vaccinal pure cultivé dans l'allantoïde de l'embryon de poulet. C. r. Soc. Biol. Paris **115**, 1350 (1934).
- GOODPASTURE, E. W. et G. I. BUDDINGH: (1) Immunisation du l'homme par un vaccin dermique sur les membranes de l'embryon de poulet. Off. int. Hyg. **26**, 122 (1934).
- — I. RICHARDSON and K. ANDERSON: (2) The preparation of antismallpox vaccine by culture of the virus in the chorio-allantoic membrane of chick embryos and its use in human immunization. Amer. J. Hyg. **21**, 319 (1935)
- A. M. WOODRUFF and G. BUDDINGH: (3) The cultivation of vaccine and other viruses in the chorio-allantoic membrane of chick embryos. Science (N. Y.) **74**, 371 (1931).
- — — (4) Vaccinia infection of the chorio-allantoic membrane of the chick embryo. Amer. J. Path. **8**, 271 (1932).
- GROTH, A.: Über Wertbestimmung der Schutzpockenlymphe. Z. Hyg. **92**, 129 (1921).
- GUARNIERI, G.: Ricerche sulla patogenesi e eziologia dell'infazione vaccinica e variolosa. Arch. Sci. med. **16** (1892).

- GUÉRIN, M. C.: Controle de la valeur des vaccins JENNERIENS. Ann. Inst. Pasteur **19**, 317 (1905).
- GULGUT, E.: Die Züchtung des Pockenvaccinevirus in Mischkulturen. Z. Mikrobiol. (russ.) **14**, 145 (1935).
- GUTTMANN, P.: Bakteriologische Untersuchung des Inhaltes der Pockenpustel. Virchows Arch. **106**, 296 (1886).
- HAAGEN, E.: (4) Über das Verhalten des Variola-Vaccinevirus in der Gewebekultur. Zbl. Bakter. I Orig. **109**, 31 (1928).
- (2) Zbl. Bakter. I Ref. **89**, 284 (1928).
- (3) Die Bedeutung der Gewebezüchtung für die experimentelle Virusforschung. Arch. exper. Zellforsch. **8**, 429 (1929); **12**, 465 (1932).
- (4) Weitere Untersuchungen über das Verhalten des Variola-Vaccinevirus und des Herpesvirus in der Gewebekultur. Zbl. Bakter. I Orig. **120**, 304 (1931).
- (5) Über die Notwendigkeit lebender Zellen zur Viruszüchtung. Weitere Untersuchungen über das Gelbfieber-, Variola-Vaccinevirus und das Herpesvirus. Zbl. Bakter. I Orig. **128**, 13 (1933).
- (6) Ein Verfahren zur Prüfung der Pocken- und Vaccineimmunität. Zbl. Bakter. I Orig. **131**, 420 (1934).
- E. GILDEMEISTER und B. CRODEL: (7) Über das Verhalten des Variola-Vaccinevirus in der Gewebekultur. II. Mitteilung. Zbl. Bakter. I Orig. **124**, 478 (1932).
- M. KODAMA: (8) Über das Vorkommen von PASCHENSchen Körperchen in den Organen von Kaninchen und Mäusen nach Infektion mit Variola-Vaccinevirus und in der Virus-Gewebekultur. Zbl. Bakter. I Orig. **133**, 23 (1934).
- HACH, J. W.: Gewebekulturen als Methode zum Studium des Vaccinevirus. Zbl. Bakter. I Orig. **94**, 270 (1925).
- HALLENBERGER: (1) Zur Ätiologie der Variola. Med. Klin. **1917 I**, 654.
- (2) Beitrag zur Ätiologie der Variola. Zbl. Bakter. I Orig. **80**, 89 (1917).
- HARDE: Siehe unter STEINHARDT.
- HARRISON, R. G.: Observations on the living development nerve fiber. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **4**, 140 (1907).
- HERZBERG, K.: (1) Massenkultur des Variola-Vaccinevirus zur Schutzpockenimpfung. Klin. Wschr. **1932 II**, 2064.
- (2) Viktoriablauf zur Färbung von filtrierbarem Virus. Zbl. Bakter. I Orig. **131**, 358 (1934).
- (3) Über die Herstellung von Gewebekulturlymphe und ihre Brauchbarkeit in öffentlichen Impfterminen. Z. Immun.forsch. **86**, 417 (1935).
- HUGENIN, C.: Pocken. VI. Anatomie und Parasitologie der Pockenpustel. LUBARSCHE u. OSTERTAG. Erg. Path. **4**, 387, 399 (1897).
- ISABOLINSKI, M., I. LEWZOW e J. TSCHERNJAK: Über die Züchtung des Pocken- und Lyssavirus auf Hefenährböden. Giorn. Batter. **14**, 111 (1935).
- ISHIGAMI, T.: Über die Kultur des Vaccine- resp. Variolaerregers. II. Mitteilung. Zbl. Bakter. I Orig. **31**, 794 (1902).
- JENNER, E.: (1) An inquiry into the causes and effects of the variola vaccinia etc. London 1789.
- (2) Further observations on the variola vaccinia. London 1799.
- (3) A continuation of facts and observations. London 1800.
- KENT: (1) Histology of vaccinia vesicles. Brit. med. J. **2**, 631 (1884).
- (2) The virus of vaccinia and its cultivation. Lancet **1889 I**.
- KIMURA, R. u. Y. FUJISAWA: (1) Pockenstudien in der Gewebezüchtung. 1. Züchtung des Vaccinevirus in vitro. Z. Immun.forsch. **69**, 437 (1931).
- (2) Pockenstudien in der Gewebezüchtung. 2. Bildung der viruliziden Stoffe in vitro. Z. Immun.forsch. **71**, 550 (1931).
- (3) Pockenstudien in der Gewebezüchtung. 3. Verhalten des Pockenvirus in immunem Gewebe bzw. Plasma. Z. Immun.forsch. **74**, 384 (1932).
- KIRCHNER, M.: Über den Keimgehalt der Lymphe. Z. Hyg. **24**, 530 (1897).
- KRONTOWSKI, A., M. JAZIMIRSKA-KONTROWSKA et H. SSAWITZKA: (1) Culture in vitro des virus de la dermovaccine, de la neurovaccine et de lymphe humanisée dans les cultures de tissus et en l'absence de cellules vivantes. C. r. Soc. Biol. Paris **113**, 424 (1933).

- KRONTOWSKI, A., M. JAZMIRSKA-KONTROWSKA et H. SSAWITZKA: (2) Züchtung und Erforschung des Pockenvaccinevirus in Gewebekulturen. I. Mitt. Vergleichende Versuche über die Züchtung der Dermovaccine, Neurovaccine und humanisierter Lymphe in Medien mit und ohne lebenden Zellen. Arch. exper. Zellforsch. **16**, 275 (1934).
- KUNERT, H.: Die Züchtung des Variola-Vaccinevirus Stamm Berlin auf der Chorio-Allantois des Hühnerembryos. Z. Hyg. **117**, 216 (1935).
- LEAKE, J. P. and J. N. FORCE: A methode for estimating the potency of smallpox vaccine. Hyg. Labor. Bull. **1927**, Nr 149.
- LEDINGHAM, J. C. G.: The aetiological importance of elementary bodies in vaccinia and fowl-pox. Lancet **1931 II**, 525.
- LEHMANN, W.: Über die Züchtung des Vaccinevirus auf der Chorio-Allantois-Membran des Hühnerembryos. Zbl. Bakter. I Orig. **132**, 447 (1934).
- LI, C. P. and TH. M. RIVERS: Cultivation of vaccinia virus. J. of exper. Med. **52**, 465 (1930).
- LLOYD, W. and F. MAHAFFY: Cultivation of vaccinia virus by Rivers method. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **33**, 154 (1935).
- MAITLAND, H. B. and A. W. LAING: (1) Experiments on the cultivation of vaccinia virus. Brit. J. exper. Path. **11**, 119 (1930).
- and MAITLAND (2): Cultivation of vaccine without tissue culture. Lancet **1928 II**, 596.
- MALJEAU: Gaz. Sci. méd. Bordeaux **1893**.
- MAROTTA, A.: Ricerche sul microparassita del vajuolo. Riv. Clin. **1886**, No 8, 561.
- MARTIN, S. C.: Preliminary report upon investigations concerning the contagium vivum of small-pox. Boston med. J. **129**, 589 (1893).
- MINERVIN, S. u. A. SCHMERLING: Die Kultur des testikulären Pockengewebes. Zbl. Bakter. I Orig. **100**, 310 (1926).
- MOROSOW: Die Färbung der PASCHENSCHEN Körperchen durch Versilberung. Zbl. Bakter. I Orig. **100**, 385 (1926).
- MUCKENFUSS, R. and TH. M. RIVERS: Survival of vaccine virus separated from living host cells by collodion membranes. J. of exper. Med. **51**, 149 (1930).
- MÜLLER, E. Die Vermischung der Schutzblatternlymphe mit Glycerin. Berl. klin. Wschr. **1866 I**, 135.
- NAUCK, E. G. u. E. PASCHEN: (1) Über Züchtung von Pockenvirus in Gewebekulturen bei Verwendung von humanisierter Lymphe. Zbl. Bakter. I Orig. **121**, 312 (1931).
- — (2) Über die Züchtung von Vaccinevirus in der Gewebekultur. Dermat. Wschr. **1932 I**, 236.
- — (3) Der morphologische Nachweis des Pockenerregers in der Gewebekultur. Zbl. Bakter. I Orig. **124**, 91 (1932).
- — (4) Weitere Ergebnisse der Vaccineviruszüchtung in der Gewebekultur. Zbl. Bakter. I Orig. **128**, 171 (1933).
- NIKOLSKI: Woeno-Medicinsking J., Nov. **1892**.
- NOGUCHI, H.: (1) Pure cultivation in vivo of vaccine virus free from bacteria. J. of exper. Med. **21**, 539 (1915).
- (3) Further studies on the properties of pure vaccine virus cultivated in vivo. J. of exper. Med. **27**, 425 (1918).
- NYE, R. N. and F. PARKER jr.: Studies on filtrable viruses. III. Further observations on vaccine virus. Amer. J. Path. **5**, 147 (1929).
- OTHAWARA, T.: Experimental studies on the process of the vaccinal immunity. Further reports. Sci. Rep. Gov. Inst. inf. Dis. **1**, 203 (1922).
- PANDIT, C. G. et R. SANJIVA RAO: Culture du virus vaccinal (souche dermique) sur l'allantochorion de l'embryon de poulet. Off. int. Hyg. **27**, 53 (1935).
- PARKER, F. jr.: (1) The cultivation of the vaccine virus in vitro. J. med. Res. **44**, 645 (1923/24).
- and R. N. NYE: (2) Studies on filtrable viruses. I. Cultivation of vaccinia virus. Amer. J. Path. **1**, 325 (1925).
- PASCHEN, E.: (1) Was wissen wir über den Vaccineerreger? Münch. med. Wschr. **1906 II**, 2391.
- (2) Der Träger des Kontagiums der Variola und der Vaccine. Arch. Kinderheilk. **47**, 168 (1907).
- (3) Zur Ätiologie der Variola und der Vaccine. Münch. med. Wschr. **1913 II**, 2132.
- (4) Technik zur Darstellung der Elementarkörperchen. Dtsch. med. Wschr. **1917 II**, 1036.

- PASCHEN, E.: (5) Technik der mikroskopischen Untersuchung des Pockenvirus. *ABDERHALDENS Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden*, Bd. 13, H. 3. 1924.
- PFEIFFER, L.: Die bisherigen Versuche zur Reinzüchtung des Vaccinekontagiums und die Antiseptik in der Kuhpockenimpfung. *Z. Hyg.* 3, 189 (1888).
- PLAUT, H. C.: Das organisierte Contagium der Schafpocken und die Mitigation desselben. Leipzig 1883.
- PLOTZ, M. H.: Contribution à l'étude de la culture in vitro du virus de la vaccine. *C. r. Acad. Sci. Paris* 174, 1265 (1922).
- POOR, D. W. and E. STEINHARDT (Harde): A study on the virus of rabies freed from the cells of the host and from contaminating organisms. *J. inf. Dis.* 13, 203 (1913).
- PROESCHER, FR.: (1) Über die künstliche Züchtung eines „unsichtbaren“ Mikroorganismus aus der Vaccine. *Vorl. Mitt. Zbl. Bakter. I Orig.* 40, 337 (1906).
- (2) Künstliche Kultivierung des Variola-Vaccineerregers. *Berl. klin. Wschr.* 1915 I, 886.
- PROVAZEK, S. v.: (1) Untersuchungen über die Vaccine. *Arb. Kais. Gesundh.Amt* 22, 535 (1905).
- (2) Untersuchungen über das Wesen des Vaccineerregers. *Dtsch. med. Wschr.* 31, 752 (1905).
- (3) Untersuchungen über die Vaccine. III. *Arb. Kais. Gesundh.amt* 26, 54 (1907).
- (4) Weitere Untersuchungen über das Vaccinevirus. *Zbl. Bakter. I Orig.* 72, 94 (1914).
- QUIST, C.: Die künstliche Züchtung des Kuhpockenimpfstoffes. *Berl. klin. Wschr.* 1883 I, 811.
- RABINOWITSCH: Die Reinkultur des Pockenerregers. *Berl. klin. Wschr.* 1913 II, 2213.
- RIVERS, TH. M.: (1) Cultivation of vaccine virus for jennerian prophylaxis in man. *J. of exper. Med.* 54, 453 (1931).
- E. HAAGEN and R. S. MUCKENFUSS: (2) Observations concerning the persistence of living cells in MAITLAND's medium for the cultivation of vaccine virus. *J. of exper. Med.* 50, 181 (1929).
- — — (3) Development in tissue cultures of the intranuclear changes characteristic of vaccinal and herpetic infections. *J. of exper. Med.* 50, 665 (1929).
- and S. M. WARD: (4) Observations on the cultivation of vaccine virus in lifeless media. *J. of exper. Med.* 57, 51 (1933).
- — (5) Further observations on the cultivation of vaccinia virus in lifeless media. *J. of exper. Med.* 57, 741 (1933).
- — (6) Further observations on the cultivation of vaccine virus for jennerian prophylaxis in man. *J. exper. Med.* 58, 635 (1933).
- ROUX, W.: *Arch. Entw.mechan.* 1, 161 (1894); 3, 127 (1896).
- RUETE u. ENOCH: Über Vaccinereinkulturen und über Toxin-,Vaccin“. *Dtsch. med. Wschr.* 1893 I, 547.
- SCHULZE, M.: Einige Versuche in bezug auf Kälberimpfung. *Dtsch. Vjschr. öff. Gesdh.pfl.* 29, 276 (1887).
- SEIFFERT, G.: Zur Nachprüfung der Reinzüchtung des Pockenerregers. *Dtsch. med. Wschr.* 1914 II, 1259.
- SEMMLER u. RAUPACH: Beitrag zur Lehre von der Immunität und Mitigation. *Z. Tiermed.* 1882.
- SIEGEL, J. (1): Eine neue Methode zur Auffindung des Vaccineerregers. *Dtsch. med. Wschr.* 1893 I, 29.
- (2) Gelungene Reinkultur des Cytorrhycetes vaccinae. *Zbl. Bakter. I Orig.* 59, 406 (1911).
- SILBER, L. A. u. S. I. WOSTRUCHOWA: (1) Über die Züchtung der filtrierbaren Virusarten auf nicht pathogenen Mikroben. 1. Pockenvirus in vitro. *Zbl. Bakter. I Orig.* 129, 389 (1933).
- — (2) Desgl. 2. Weitere Untersuchungen von auf Hefe gezüchteten Pockenviruskulturen. *Zbl. Bakter. I Orig.* 129, 396 (1933).
- — (3) Desgl. 4. Weitere Beobachtungen an allophoren Pockenviruskulturen. *Zbl. Bakter. I Orig.* 132, 314 (1934).
- u. W. D. TIMAKOW: (4) Desgl. 5. Über Steigerung der Virulenz der allophoren Pockenkulturen auf dem Selektionswege. *Zbl. Bakter. I Orig.* 133, 242 (1934/35).
- SPOROZYNSKI, T.: La culture du virus vaccinal sur l'allantochoirion de l'embryon du poulet. *Off. int. Hyg.* 27, 67 (1935).

- STEINHARDT (Harde), E. R.: (1) A propos de la culture du vaccin. C. r. Soc. Biol. Paris **78**, 545 (1915).
 — (2) Some observations on the virus of vaccinia. Ann. Inst. Pasteur **30**, 299 (1916).
 — C. IRAELI and R. A. LAMBERT: (3) Studies on the cultivation of the virus of vaccine. J. inf. Dis. **13**, 294 (1913); **14**, 87 (1914).
- STEVENSON, W. D. A. and G. G. BUTLER: (1) Dermal strain of vaccine virus grown on the chorio-allantoic membrane of chick embryos. Lancet **1933 I**, 225, 228.
 — — (2) Lymphé vaccinale d'origine dermique exempte de bactéries, obtenue sur l'allanto-chorion de l'embryon de poulet. Off. int. Hyg. **26**, 64 (1934).
 — — (3) Nouvelles expériences sur la lymphé de membrane de poulet. Off. int. Hyg. **27**, 48 (1935).
- STOËL, G.: Culture in vitro du virus vaccinal et immunité antivaccinale. Arch. exper. Zellforsch. **10**, 452 (1931).
- TANIUCHI, T., Y. KOGITA, M. HOSOKAWA and S. KUGA: Cultivation of the vaccinia and varicella viruses in the chorio-allantoic membrane of the chick embryo; with special references to the preparation of the bacteria free vaccine and prophylactic inoculation against varicella. Jap. J. of exper. Med. **13**, 19 (1935).
- THIELE: Z. Staatsarzneikde **1839**, 37.
- TOGUNOWA, A. J. u. S. L. BAIDAKOWA: (1) Zur Züchtung des Variola-Vaccinevirus. Z. Immun.forsch. **82**, 450 (1934).
 — — E. A. GULGUT et N. O. BRONSTEIN: (2) Recherches sur le virus de la vaccine. Ann. Inst. Pasteur **55**, 227 (1935).
- TORRES, MARGARINOS C. et J. DE CASTRO TEIXEIRA: (1) Culture du virus de l'alastrim sur les membranes de l'embryon de poulet. C. r. Soc. Biol. Paris **118**, 1023 (1935).
 — — (2) Die Kultur des Alastrimvirus auf der Chorio-Allantoishaut des Huhnes. Rev. Méd.-Cir. Brasil. **43**, 81 (1935).
- TOUSSAINT: Sur la culture du microbe de la clavelée. Rev. vét. **82**, 304 (1918).
- VOET, J.: Essai de cultures du neurovaccin in vitro. C. r. Soc. Biol. Paris **118**, 951 (1935).
- VOIGT: III. Untersuchungen über die Wirkung der Vaccinemikrokokken. Dtsch. med. Wschr. **1885 I**, 895.
- WASIELEWSKI, TH. v. u. W. F. WINKLER: Das Pockenvirus. Erg. Hyg. **7**, 1 (1925).
- WOLLBACH, S. B. and M. J. SCHLESINGER: The cultivation of microorganisms of Rocky mountain spotted fever (*Dermacentroxenus RICKETTSI*) and of typhus (*rickettsia PROWAZEKI*) in tissue plasma culture. J. med. Res. **44**, 231 (1923).
- WOODRUFF, A. M. and E. W. GOODPASTURE: The susceptibility of the chorio-allantoic membrane of chick embryos to infection with the fowl-pox virus. Amer. J. Path. **7**, 209 (1931).

Verzeichnis weiterer, jedoch nicht besonders besprochener Veröffentlichungen.

- ARNDT: Studien zur Immunität und Morphologie bei Vaccine. Zbl. Bakter. I Orig. **47**, 237 (1908).
- BARG, G. S. et L. S. RUDENKO: La réaction de BORDET-GENGOU avec le virus vaccinal dans les cultures de tissus en milieu de LI et RIVERS. C. r. Soc. Biol. Paris **116**, 1381 (1934).
- BECHHOLD, H.: (1) Subvisibles Virus und Kolloidforschung. Kolloid-Z. **51**, 134 (1930).
 — (2) Détermination des dimensions de virus subvisibles. I. Congr. internat. microbiol. Paris 1930.
 — (3) Die Größenbestimmung von subvisiblen Virus. Zbl. Bakter. I Orig. **97**, 573 (1930).
 — u. SCHLESINGER: (4) Die Größe des Pockenvaccine- und des Hühnerpesteregers. Z. Hyg. **112**, 668 (1913).
- BELIN, M.: Eine Züchtungsmethode des Vaccinevirus in vivo, welche es ermöglicht, dessen Morphologie festzustellen. Hyg. Rdsch. **22**, 541 (1912). (Vortrag.)
- BERG, VAN DEM: Variolavaccine als Quelle für Gewinnung der Vaccinelymphe. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1913**, Nr 22.
- BUIST: Vaccina and variola. London: Churchill 1887.
- McCLEAN, D. and G. H. EAGLES: The conservation of vaccinia virus grown in vitro. Brit. J. exper. Path. **12**, 103 (1931).
- COHN, F.: Organismen der Pockenlymphe. Virchows Arch. **55**, 229 (1872).

- DALE, H.: Introducing a discussion on the biological nature of the viruses. London 1931.
- DOEHLE, P.: Zur Ätiologie von Masern, Pocken, Scharlach, Syphilis. *Zbl. Bakter. I Orig.* **12**, 906 (1892).
- DOERR, R.: Filtrierbare Virusarten. *Erg. Hyg.* **16**, 121 (1934).
- DOUGLAS, S. R. et W. SMITH: A study of vaccinal immunity in rabbits by "in vitro" methods. *Brit. J. exper. Path.* **11**, 96 (1930).
- DRÄER, A.: Über den Vaccinemikroorganismus BUTTERSACKS. *Zbl. Bakter. I Orig.* **16**, 561 (1894).
- EAGLES, G. H.: (1) The "in vitro" cultivation of filtrable viruses. *Erg. Hyg.* **13**, 620 (1932).
— (2) *Arch. exp. Zellforsch.* **15**, 422 (1934).
- FAHR: (1) Pockenkörperchen. *Berl. klin. Wschr.* **1917 I**, 421.
— (2) *Hschr. Ärztl. Ver. Hamburg* **31**, 1 (1917).
- FICKER: Über den von NAKANISKI aus Vaccinepusteln gezüchteten neuen Bacillus. *Zbl. Bakter. I Orig.* **28**, 529 (1900).
- FORNET, W.: (1) Über den Pockenerreger. *Berl. klin. Wschr.* **1913 II**, 2325.
— (2) Die Reinkultur des Pockenerregers. *Hyg. Rdsch.* **23**, 1556 (1913).
— (3) Die Reinkultur des Variolaerregers. *Internat. med. Congr. London 1913*.
- FUNK, M.: Der Vaccine- und Variolaerreger. *Zbl. Bakter. I Orig.* **29**, 921 (1901).
- GAFFKY: Über QUISTS künstliche Züchtung des Vaccinecontagiums. *Dtsch. med. Wschr.* **1884 I**, 570.
- GILDEMEISTER, E.: Über Gewinnung keimfreier Schutzpockenlymphe. *Zbl. Bakter. I Orig.* **90**, 109 (1923).
- GILMORE, E. ST. G.: Complement fixation with vaccinia culture virus. *J. of exper. Path.* **12**, 165 (1931).
- GREELY: Cultivation of the organismus of vaccinia variola and varicella. *N. Y. med. J. a. med. Rec.* **1916**, 265.
- GRIGORIEW: Mikroorganismen bei Vaccine und Variola. *Med. sborn.* **2**, Nr 1/2 (1890).
- GRÜNHAGEN: *Arch. f. Dermat.* **4** (1872).
- GUARNIERI: (1) Sui parassiti del vaiola e del vaccino. *Atti 11. Congr. med. int. Roma. Path. gen. anat. path.* **2**, 125 (1894).
— (2) Ulteriori ricerche sulla etiologia e sulla patogenesi della infizione vaccinica. *Clin. med. ital.* **3** (1897).
- HAAGEN, E.: Ätiologie der Pocken. *Theorie und Praxis der Schutzpockenimpfung. Immunität usw., Sonder-Bd.* **5** (1935).
- HALLIER u. ZÜRN: *Med. Zztg* **1896**, Nr 89.
- HAUSER: Untersuchungen über den Vaccineerreger. *Inaug.-Diss. Freiburg 1905*.
- HIRANO, N.: Researches on vaccine virus in vitro with special references to its affinity for nerve tissue. *Amer. J. Path.* **1**, 635 (1925).
- HOWELL, W. H.: Heparin, an anticoagulant. *Amer. J. Physiol.* **63**, 434 (1922).
- HÜCKEL, A.: Die Vaccinekörperchen. *Nach Untersuchungen von der geimpften Hornhaut des Kaninchens. Beitr. path. Anat.* **2**, Suppl.-H. (1898).
- HUNTEMÜLLER: (1) Filtrierbare Virusarten. *Z. Chemother.* **1913**, Nr 2, 56.
— (2) Kritische Studien über Morphologie und Züchtung von filterbaren Virusarten. *Zbl. Bakter. I Orig.* **79**, 36 (1916).
— (3) *Habilschr. Gießen 1914*.
- IMMERMANN: Variola. *NOTHNAGELS spezielle Pathologie und Therapie*, Bd. 4, S. 2. 1896.
- JOCHMANNs Pocken und Vaccinationslehre. *NOTHNAGELS spezielle Pathologie und Therapie. Wien u. Leipzig 1913*.
- JÜRGENS: (1) Die ätiologische Begründung der Pockendiagnose. *Dtsch. med. Wschr.* **1904 II**, 1616.
— (2) Über die diagnostische und ätiologische Bedeutung der Variolakörperchen. *Charité-Ann.* **1905**.
- KOCH, R.: Zur Untersuchung von pathogenen Organismen. *Mitt. Kais. Gesundh.Amt* **1**, 1 (1881).
- KORTÉ, DE: (1) The parasites of smallpox vaccinia and varicella. *Trans. path. Soc.* **56** (1905).
— (2) The cultivation of the parasite of smallpox and vaccinia in vitro. *Practitioner* **75**, 375 (1905).

- LANDMANN: Der Vaccinemikroorganismus BUTTERSACKS. Hyg. Rdsch. 1894, 434.
- LEDINGHAM, J. C. G.: On vaccination. Experimental work with the viruses. Brit. med. J. 1934 I, 398.
- LEHMANN, W.: Pockenschutzimpfung und Immunität. Theorie und Praxis der Pockenschutzimpfung. Immunität usw., Sonder-Bd. 5 (1935).
- LENTZ u. GINS: Handbuch der Pockenbekämpfung und Impfung. Berlin 1927.
- LEVADITI, C.: A propos de la culture du virus vaccinal en présence de tissu d'embryon de poulet. C. r. Soc. Biol. Paris 96, 967 (1927).
- LICHERI, B.: Tentativi per coltivare in liquido contenuti nucleina blastomycetica il virus vaccinicco filtrato attraverso le BERKEFELD, W. An. Igiene sper. 19, 291 (1909).
- LIPSHÜTZ, B.: (1) Über mikroskopisch sichtbare, filtrierbare Virusarten. Über Strongyloplasmen. Zbl. Bakter. I Orig. 48, 77 (1908).
- (2) Chlamydozoa-Strongyloplasmen. Handbuch der pathogenen Protoz., Bd. 1. 1912.
- (3) Filtrierbare Infektionserreger. KOLLE-WASSERMANN'S Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. 8. 1913.
- (4) Über Chlamydozoa-Strongyloplasmen. I. Die Rolle der Strongyloplasmen als Erreger von Infektionskrankheiten. Wien. klin. Wschr. 1919 I, 851.
- (5) Die mikroskopische Darstellung des filtrierbaren Virus (Chlamydozoa-Strongyloplasmen). KRAUS-UHLENHUTH'S Handbuch der mikrobiologischen Technik, Bd. 1, S. 381. 1923.
- LÖFF, A. VAN DER: (1) Weekbl. nederl. Tijdschr. Geneesk. 1886, Nr 46.
- (2) Proteiden in animalem Impfstoff. Mh. Dermat. 6 (1887).
- (3) Über Proteiden oder Amöben bei der Variola vera. Mh. Dermat. 1887.
- MAITLAND, H. B., A. LAING and R. LYTH: Observation on the growth requirements of vaccinia virus in vitro. Brit. J. exper. Path. 13, 90 (1932).
- MÉGUIN, P.: Examen microscopique et comparative du horsepox cultivé sur la génisse, du vaccin de génisse et du vaccin humain frais et conservé en plaques. J. d'Hyg. 5, 291 (1884).
- MEYER, E.: Die Methoden der Gewebezüchtung in ihrer Anwendung auf die Züchtung von bakteriellen und ultravisiblen Erregern. Arch. exper. Zellforsch. 3, 201 (1926).
- MÜHLENS, P. u. M. HARTMANN: Zur Kenntnis des Vaccineerregers. Zbl. Bakter. I Orig. 41, 41, 203, 338 (1906).
- NAKANISHI, K.: Bacillus variabilis lymphae vaccinalis, ein neuer konstant in Vaccineusteln vorkommender Bacillus. Zbl. Bakter. I Orig. 27, 647; 28, 304 (1900).
- NICOLLE et ABDILL BEY: Sur la nature du virus vaccinal. C. r. Acad. Sci. Paris 142, 1196 (1907).
- PASCHEN, E.: (1) Über den Erreger der Variola-Vaccine. Immunverhältnisse bei Variola-Vaccine. KRAUS-LEVADITIS Handbuch der Technik und Methodik der Immunforschung, Erg.-Bd. 1, S. 465. 1911.
- (2) Pocken. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. 8, S. 821. 1930.
- (3) Vaccinezüchtung, Elementarkörperchen bei Herpes zoster und Varicellen. Zbl. Bakter. I Orig. 130, 190 (1933).
- (4) Vaccinezüchtung in der Gewebekultur. Klin. Wschr. 1934 I, 115.
- PFEIFFER, E.: Über die Züchtung des Vaccineerregers in dem Corneaepithel des Kaninchens, Meerschweinchens und Kalbes. Zbl. Bakter. I Orig. 18, 769 (1895).
- PFEIFFER, L.: (1) Ein neuer Parasit der Pockenprozesse aus der Klasse Sporozoa (LEUKARDT). Korresp.bl. allg. ärztl. Ver. Thüringen 1885, Nr 2.
- (2) Weitere Untersuchungen über Parasiten im Blut und in der Lymphe bei Pockenprozessen. Korresp.bl. allg. ärztl. Ver. Thüringen 1888, Nr 3.
- (3) Zur Kenntnis der Variolaparasiten. Handbuch von PENTZOLD und STINTZING, 1904.
- PROGER, L.: Cultivation. The MAITLAND technique, System of Bact. London, Vol. 9, p. 138. 1931.
- PROWAZEK, S. v.: Vaccine und Variola. v. PROWAZEK'S Handbuch der pathog. Protoz., Bd. 1, S. 122 u. 139. 1912.
- RABINOWITSCH: (1) Zur Frage über den Erreger der echten und der Schutzpocken. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1910.
- (2) Über den Pockenerreger. Berl. klin. Wschr. 1914 I, 300.
- RISEL: Umzüchtung der Variola und Vaccine. Hyg. Rdsch. 29, 423 (1919). (Vortrag.)

- RIVERS, TH. M.: (1) Filtrable viruses. Baltimore 1928.
 — E. HAAGEN and R. S. MUCKENFUSS: (2) A study of vaccinal immunity in tissue culture. *J. of exper. med.* **50**, 673 (1929).
- ROCHA-LIMA, DA: Chlamydozoen-Strongyloplasmen. v. PROWAZEK'S Handbuch der path. Protoz., Bd. 2, S. 934. 1920.
- ROLLET: La culture de la vaccine. Séance de L'acad. de Méd, 1884. p. 239.
- ROUS, P., PH. D. McMASTER and ST. S. HUDSACK: The fixation of certain viruses on the cells of susceptible animals and protection afforded by such cells. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **31**, 90 (1933).
- SCHULZ, M.: Impfung, Impfgeschäft und Impftechnik. Berlin 1888.
- SIEGEL, J.: (1) Beiträge zur Kenntnis des Vaccineerregers. Sitzgsber. preuß. Akad. Wiss., Physik.-math. Kl. **30** (1904).
 — (2) Untersuchungen über die Ätiologie der Pocken und der Maul- und Klauenseuche. Abh. preuß. Akad. Wiss., Physik.-math. Kl. I. Jan. 1905.
 — (3) Was wissen wir über den Vaccineerregers? *Münch. med. Wschr.* **1906 II**, 2574.
 — (4) Zur Kritik der bisherigen Cytorrhocytes-Arbeiten. *Zbl. Bakter. I Orig.* **59**, 406 (1911).
- SOBERNHEIM: Die neuen Anschauungen über das Wesen der Variola- und Vaccineimmunität. *Erg. Hyg.* **7** (1925).
- STEINHARDT, E. and M. GRUND: Studies on the cultivation of the virus of vaccinia. III. With a note on the glycerin resistance of various organisms. *J. inf. Dis.* **16**, 205 (1915).
- STERNBERG, G. H.: Wissenschaftliche Untersuchungen über das spezifische Infektionsagens der Blattern und die Erzeugung künstlicher Immunität gegen diese Krankheit. *Zbl. Bakter. I Orig.* **19**, 857 (1896).
- SÜPFLE: (1) Beiträge zur Kenntnis der Vaccinekörperchen. Inaug.-Diss. Heidelberg 1905.
 — (2) Das Wesen des Impfschutzes im Lichte neuer Forschung. *Erg. Hyg.* **1**, 407 (1914).
- TANAKA: Über die Untersuchung von Pockenerregern. *Zbl. Bakter. I Orig.* **32**, 726 (1902).
- TENHOLT: Die Bakterien der Kälberlymphe. *Korresp.bl. allg. ärztl. Ver. Thüringen* **1887**, Nr 6.
- TOMARKIN, E. u. H. CARRIERE: Variola und Vaccine. KOLLE-WASSERMANN'S Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. 8, S. 653 (1913).
- TYZZER: The etiology and pathology of vaccinia. *Stud. Rockefeller Inst.* **3** (1905).
- UNGER: Die Ätiologie der Variolavaccine und die neueren Forschungen über den Pockenerreger. *Med. Klin.* **1914 I**, 490, 534.
- URBANEK, K.: Reinzüchtung des Variolavirus. *Čas. lék. česk.* **65**, 47, 98 (1926).
- VANSELOW u. CZAPLEWSKI: Beitrag zur Lehre von den Staphylokokken der Lymphe. *Zbl. Bakter. I Orig.* **25**, 141, 546 (1899).
- VOLPINO: Der Kuhpockeninfektion eigentümliche bewegliche Körperchen im Epithel der Kaninchencornea. *Zbl. Bakter.* **46**, 322 (1908).
 — (2) Über die Beweglichkeit der Körperchen der Vaccine und der Pocken. *Münch. med. Wschr.* **1909 II**, 2270.
 — (3) Weitere Untersuchungen über die beweglichen Körperchen der Vaccine. *Zbl. Bakter. I Orig.* **49**, 197 (1909).
 — (4) Weitere Beobachtungen über Vaccinevirus. *Zbl. Bakter. I Orig.* **51**, 518 (1909).
 — (5) Sulla coltivazione artificiale del virus vaccinico. *Pathol.* **13** (1931).
- WASIELEWSKI, TH. V.: Beiträge zur Kenntnis des Vaccineerregers. *Z. Hyg.* **38**, 212 (1901).
- WASSERMANN, A. (R. KOCH): Über Variola. *Charité-Ann.* **4**, 565 (1895).
- WEIGERT, K.: (1) Anatomische Beiträge zur Lehre von Pocken. 1. Teil: Die Pockeneffloreszenz der äußeren Haut. Breslau 1874.
 — (2) Über pockenähnliche Gebilde in parenchymatösen Organen und deren Beziehungen zu Bakterienkolonien. Breslau 1875.
 — (3) Variola. *Zit. nach O. HARTOCH-W. SCHÜRMANN.* KOLLE-WASSERMANN'S Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. 8, S. 481. 1913.
- WOTTOW: Das wirksame Prinzip der Vaccine. *Diss. Petersburg* 1890.

V. Die Psittacosis (Papageienkrankheit) in den Jahren 1931—1935¹. Epidemiologie, Forschungsergebnisse, Bekämpfung.

Von

R. PFAFFENBERG-Greifswald.

Mit 22 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
I. Einleitung	252
II. Epidemiologie der menschlichen Erkrankungen	253
1. Verbreitung in den einzelnen Ländern	253
Vereinigte Staaten und Kanada S. 253. — Argentinien S. 256. — Australien S. 256. — Algerien S. 256. — England S. 256. — Dänemark S. 257. — Niederlande S. 257. — Frankreich S. 257. — Schweiz S. 257. — Italien S. 258. — Österreich S. 258. — Deutschland S. 258.	
2. Allgemeine Epidemiologie	262
Jahreszeit S. 263. — Lebensalter S. 264. — Geschlecht S. 265. — Beruf S. 265. — Letalität S. 266. — Übertragungswege auf den Menschen S. 266.	
III. Die Psittakose des Menschen	267
1. Klinik	267
Symptomatologie S. 268. — Differentialdiagnose S. 276. — Therapie S. 276. — Prognose S. 277.	
2. Pathologische Anatomie	277
IV. Die Psittakose der Papageienvögel	281
1. Epidemiologie und Symptomatologie der Papageienvögel und anderen spontan empfänglichen Vögel	281
2. Pathologische Anatomie	289
3. Veterinäre Differentialdiagnose	291
Salmonellose S. 292. — Kanarienvogelkrankheit S. 292. — Viruserkrankung bei Papageienvögeln, die keine Psittakose ist S. 293.	
V. Die Psittakose der Versuchstiere	293
1. Säugetiere	293
Weiße Maus S. 293. — Taschenratte S. 297. — Meerschweinchen S. 298. — Kaninchen S. 298. — Affen S. 298.	
2. Vögel	299
VI. Ätiologie	300
VII. Laboratoriumsdiagnose	307
Diagnostischer Tierversuch S. 307. — Komplementbindungsreaktion S. 308. — „Dresdner Stäbchen“ S. 309. — Einsendung von Untersuchungsmaterial S. 310.	
VIII. Immunität	311

¹ Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Greifswald (Direktor: Professor Dr. G. KATSCHE).

	Seite
IX. Weitere Forschungsergebnisse mit dem Psittakosevirus im Laboratorium. . .	313
Weiterführung des Virus in Mäusepassagen S. 313. — Kontaktinfektionsversuche S. 314. — Konservierungsversuche S. 314. — Desinfektionsversuche S. 315. — Hitzeempfindlichkeit S. 315. — Virulenz S. 315.	
X. Schutzmaßnahmen im Laboratorium und Laboratoriumsinfektionen	316
XI. Bekämpfung. Gesetzliche Maßnahmen	318
Vereinigte Staaten und Kalifornien S. 318. — Deutschland S. 320. — Einfuhrverbote der übrigen Länder S. 325.	
XII. Schlußbetrachtung	326
Literatur	326

I. Einleitung¹.

Nachdem G. ELKELES und E. BARROS in ihrer großen Arbeit über „die Psittacosis (Papageienkrankheit) mit besonderer Berücksichtigung der Pandemie des Jahres 1929/30“ umfassend und sehr sorgfältig die Gesamtheit aller das Problem der Psittakose berührenden Fragen bearbeitet haben, bleibt für eine Darstellung der weiteren Entwicklung bis zur Gegenwart nur die Aufgabe, Ergänzungen und neue Forschungsergebnisse beizusteuern. Zahl und Umfang der seither erschienenen Veröffentlichungen zeigen nicht nur das ständige Aufblühen immer neuer zahlreicher, kleinerer und größerer, örtlich beschränkter Epidemien, sondern auch wichtige, durch Laboratoriumsarbeit inzwischen gewonnene Erkenntnisse, die wesentlich dazu beigetragen haben, das Wissen um die Epidemiologie und Ätiologie der Psittakose zu vertiefen und der Diagnostik und Bekämpfung damit eine feste Grundlage zu geben. Die Arbeit ist aufgebaut auf eingehenden Literaturstudien und auf eigenen diagnostischen und wissenschaftlichen Erfahrungen, die ich in den Jahren 1934/35 während meiner Tätigkeit in der Psittakoseabteilung (Leiter: Prof. FORTNER) des Robert-Koch-Institutes in Berlin sammeln konnte.

Um Wiederholungen zu vermeiden, sei auf die Arbeit von G. ELKELES und E. BARROS verwiesen, die bereits in grundsätzlicher Weise die Linien der Entwicklung andeutet, welche die Psittakoseforschung weiterhin genommen hat. Es ist daher für uns auch nicht nötig, an zahlreichen Sonderbeispielen Ursachen und Umfang einzelner Epidemien zu schildern. Sie seien hier nur soweit gezeichnet, wie sie Typisches und grundsätzlich Bedeutsames bieten. *Die Fortschritte liegen hauptsächlich in der durch Laboratoriumsarbeit geschaffenen größeren Sicherheit, mit der Psittakoseerkrankungen heute erkannt und bekämpft werden können.* Wichtigste Voraussetzung exakter Diagnostik ist die endgültige Erkenntnis der Natur des Erregers, wozu die Forschungen während der Pandemie von 1929/30 die Grundlagen gelegt und die folgenden Jahre entscheidende Ergänzungen geliefert haben. Die neuen epidemiologischen Beobachtungen und ätiologischen Ergebnisse haben auch den Gesetzgebern die Voraussetzungen für eine wirksame Seuchenbekämpfung und Sicherung der Bevölkerung geschaffen.

Im folgenden soll versucht werden, die epidemiologische Weiterentwicklung in den beteiligten außereuropäischen und europäischen Ländern, die Psittakose des Menschen, der Papageienvögel und Laboratoriumstiere, Ätiologie, Diagnose und Bekämpfungsmaßnahmen darzustellen.

¹ ELKELES, G. u. E. BARROS: Erg. Hyg. 12, 529 (1931).

Der Name „Papageienkrankheit“ ist seit langem medizinischer Fachausdruck für die charakteristische Erkrankung des Menschen. Für die Vogelseuche trifft er dagegen nur in beschränktem Umfange zu, da es sich keineswegs allein um die eigentlichen Papageien handelt, sondern unter anderem auch Wellensittiche in Betracht kommen, denen sogar eine überragende Bedeutung als Ansteckungsquelle für den Menschen zukommt. Auch Nichtpapageienvögel können Virusträger sein.

II. Epidemiologie der menschlichen Erkrankungen.

1. Verbreitung in den einzelnen Ländern.

Die Hoffnungen, welche man unter dem Eindruck der letzten großen Pandemie 1929/30 auf die Wirkung von Einfuhrverboten für Papageien gesetzt hatte, sind nicht erfüllt worden. Fortwährend ist es in der Folgezeit sowohl in Europa wie in Amerika zu kleineren und größeren örtlich beschränkten Epidemien gekommen. Der Grund hierfür ist nur zum kleineren Teil in Umgehungen der Einfuhrsperre zu suchen, die von den verschiedenen Ländern schon zu Beginn des Jahres 1930 erhoben wurde. Die Geschichte der amerikanischen und insbesondere kalifornischen Gesetzgebung, auf die im Kapitel XI näher eingegangen sei, spiegelt die Fortschritte in der Erkenntnis epidemiologischer Zusammenhänge besonders deutlich wieder. Die wichtigste Ursache für das fortgesetzte Wiederaufflackern menschlicher Psittakoseerkrankungen in den Vereinigten Staaten liegt in der von K. F. MEYER und B. EDDIE zu Beginn des Jahres 1932 gefundenen Tatsache einer enzootischen Psittakoseinfektion der in Kalifornien gezüchteten Wellensittiche (*Melopsittacus undulatus*). FORTNER und PFAFFENBERG konnten anlässlich des gehäuften Wiederauftretens der Psittakose in Deutschland zu Beginn des Jahres 1934 die Beobachtungen der amerikanischen Autoren für deutsche Verhältnisse bestätigen. Die Seuche ist auch unter den in Deutschland in großem Umfang gezüchteten Wellensittichen heimisch geworden. Darauf sei weiter unten noch näher eingegangen. Hier interessiert uns diese Tatsache zunächst nur insofern, als sich aus ihr die beständig an den verschiedensten Orten wiederkehrenden menschlichen Psittakoseerkrankungen erklären lassen.

Wir haben an Hand der vorliegenden Literatur und brieflichen Erkundigungen versucht, ein Bild von der Verbreitung der Psittakose in den verschiedenen Erdteilen und Ländern zu zeichnen. Man ist wohl berechtigt anzunehmen, daß die tatsächliche Zahl menschlicher Erkrankungen die amtlichen Ziffern mehr oder weniger übertreffen wird.

Vereinigte Staaten und Kanada. Zu den mit am meisten von der Psittakose betroffenen Ländern gehören die Vereinigten Staaten. Nach ARMSTRONG hatte die vom November 1929 bis zum Mai 1930 dauernde Epidemie 169 Erkrankungen, darunter 33 Todesfälle gefordert. Daß aber damit die Psittakoseerkrankungen nicht ihr Ende gefunden hatten, zeigen die im Verlauf der nächsten Jahre gesammelten Beobachtungen über das ständige Neuauftreten kleinerer und größerer Epidemien. K. F. MEYER, B. EDDIE und I. M. STEVENS zählen für die Vereinigten Staaten und Kanada vom Dezember 1929 bis zum Mai 1935 189 Erkrankungen und 14 Verdachtsfälle mit 40 Todesfällen. Das entspricht

einer Letalität von 21,2%. 170 Erkrankungen standen in direktem oder indirektem Kontakt mit erkrankten Wellensittichen. A. BRUCE STEELE teilt dazu noch eine aus dem Juni 1935 stammende Erkrankung eines Vogelhändler-ehepaares in Santa Barbara mit, dessen Infektion auf einen Amazonas-Papagei zurückzuführen war. Damit beträgt also die Gesamtzahl der bis zum Juni 1935 bekannt gewordenen Erkrankungen 191 — eine an und für sich kleine Zahl, wenn man an die Größe des Landes und die Zeitdauer denkt; berücksichtigt man aber, daß immer nur ein in seiner Größe schwer zu bestimmender Bruchteil von Psittakoseerkrankungen diagnostiziert und damit erfaßt wird, darf man annehmen, daß hier wie auch in allen anderen Ländern die tatsächliche Erkrankungsziffer viel höher ist. Es muß ja neben den schwereren erkannten Psittakosekrankheitsfällen noch mit einer Fülle leichterer Verlaufsformen gerechnet werden, die der Zählung entgehen. Aus diesem Grunde haftet der statistischen Erfassung der Krankheitsziffer von vornherein ein großer Mangel an, der höchstens dann an Bedeutung einbüßen würde, wenn die Zahl der nichterkannten Erkrankungen stets etwa dieselbe bliebe. Darüber wissen wir aber nichts.

Tabelle 1. Psittakosefälle in den Vereinigten Staaten und Kanada, die auf kalifornische Wellensittiche und Kanarienvögel zurückzuführen sind. (Todesfälle in runden, Verdachtsfälle in eckigen Klammern.)

Dezember	1929	San Francisco, Calif.	1	
Januar	1930	Kansas City, Mo.	2	
März	1930	Victoria, B. C.	1	
Februar	1931	Milwaukee, Wis.	(1)	
Februar	1931	Manitowoc, Wis.	(1)	
Oktober	1931	Los Angeles, Calif.	1	
November	1931	New York, N. Y.	3 (1)	
November	1931	Los Angeles, Calif.	1	
November	1931	Portland, Ore.	2 (2)	[5]
Dezember	1931	California	13 (6)	
Januar bis Dezember	1932	California	39 (4)	
			2	{ Kontaktinfektion durch Kanarienvögel
Januar	1932	Klamath Falls, Ore.	1	
Mai	1932	Chicago, Ill.	(1)	
Juli	1932	Chicago, Ill.	3 (1)	
August	1932	Coloma, Mich.	(1)	
September	1932	Several Counties in Minnesota	19 (1)	[8]
Oktober	1932	Boise, Idaho	1	
Oktober	1932	Malden, Mass.	2 (1)	
Oktober	1932	Troy, N. Y.	2	
Oktober	1932	Madison, Wis.	12	
Oktober	1932	Chicago, Ill.	1	
Januar bis Dezember	1933	California	10 (4)	
Mai	1933	Sioux Falls, S. D.	1	
Juli	1933	New York, N. Y.	1	
September	1933	Minnesota	1	
Oktober	1933	Connecticut	2 (1)	
Januar	1934	New York N. Y.	(1)	
Februar/März	1934	Pittsburgh, Pa.	(11)	
Zusammen:			121 (37)	[13]

Von K. F. MEYER stammt Tabelle 1, die für die Zeit vom Dezember 1929 bis zum März 1934 eine Zusammenstellung der in den Vereinigten Staaten

und Kanada beobachteten Einzelfälle bzw. Hausepidemien gibt. Die Infektionen waren zum größten Teil auf erkrankte Wellensittiche in Kalifornien zurückzuführen oder auf von dort ausgeführte Tiere. Während der gleichen Zeit konnten 17 Erkrankungen mit 2 Todesfällen auf Wellensittiche aus Cuba, aus dem Orient, aus Yokohama und Holland zurückgeführt werden. In 2 bzw. 3 Fällen wurden Kanarienvögel als Ansteckungsquelle erkannt. Sicher in 3, wahrscheinlich aber in 6 Fällen war eine Ansteckung von Mensch zu Mensch die Quelle der Erkrankung.

Ferner kam es zu Erkrankungen durch Sittiche aus folgenden Ländern:

Orient	April 1930	Vancouver, B. C.	9
Yokohama	Juni 1930	New York, N. Y.	1
Kuba	Januar 1931	New York, N. Y.	5 (2)
Holland über Deutschland	Februar 1932	New York, N. Y.	2

Sieht man von den kalifornischen Verhältnissen zunächst ab, so finden sich in den Jahren 1931—1934 Psittakoseerkrankungen in folgenden Staaten: Connecticut, Idaho, Illinois, Massachusetts, Michigan, Minnesota, New York, Oregon, Pennsylvania, South Dakota, Wisconsin. Es handelt sich für den genannten Zeitabschnitt um 69 Erkrankungen, 15 Todesfälle und 24 Verdachtsfälle.

In Kalifornien sind in der Zeit vom Oktober 1931 bis zum 21. September 1935 76 Psittakosefälle bemerkt worden, von denen 14 tödlich verliefen. Bei 72 waren einheimische Wellensittiche die Ursache der Erkrankung. K. F. MEYER hat die für das Zustandekommen einer Infektion maßgebenden Voraussetzungen näher untersucht.

Tabelle 2
zeigt die Verteilung:

Staat	Fälle	Todesfälle	Verdachtsfälle
Connecticut	2	1	—
Idaho	1	—	—
Illinois	5	2	—
Massachusetts	2	1	1
Michigan	1	1	—
Minnesota	20	1	—
New York	7	2	—
Oregon	6	2	—
Pennsylvania	10	4	19 (2)
South Dakota	1	—	—
Wisconsin	14	1	5
Zusammen:	69	15	24

Tabelle 3.

Es erkrankten:

1.	Vogelhändler mit Wellensittichen	27
2.	Vogelhändler mit Papageienvögeln ohne Wellensittiche	2
3.	Liebhaber mit einem oder zwei Paaren von Wellensittichen	34
4.	Kunde in einem Vogelgeschäft, welches Wellensittiche führte, die aus einem später infiziert befundenen Bestand stammten	1
5.	Aufsichtsbeamter für den Vogelhandel	1
6.	Begleiter eines Eisenbahntransportes kalifornischer Wellensittiche	1
7.	Sekundäre Fälle, Infektion durch erkrankte Menschen	3
8.	Wahrscheinlich sekundäre Fälle	3
9.	Infektion durch Kontakt mit Kanarienvögeln	2
10.	Wahrscheinlich indirekte Übertragung durch Kleider	1
11.	Zollinspektor, der mit importierten Vögeln in Berührung kam	1
	Zusammen:	76

Das Gros der Erkrankten setzt sich aus Vogelhändlern und -liebhabern zusammen. Man erkennt sofort die überragende Bedeutung des Wellensittichs für die menschliche Epidemiologie. Dabei spielt die *Zahl* der jeweils gehaltenen

Tiere eine verhältnismäßig geringe Rolle. Die 27 Vogelhändlerkrankungen stehen den 34 Fällen, die auf Infektion durch 1—2 Wellensittichpaare zurückzuführen waren, an Zahl sogar nach.

Argentinien. Im Verlaufe der argentinischen Epidemie, die vom Juli bis September 1929 dauerte, sind fast 100 Erkrankungsfälle beobachtet worden. Seitdem sind weder bei Menschen noch bei Tieren psittakoseverdächtige Krankheitsfälle bemerkt, obwohl man unter dem Eindruck und den Erfahrungen der letzten Epidemie aufmerksam geworden war (Bericht von A. ALFARO 1932 an den Völkerbund). Daß jedoch die Krankheit auch bei den Vögeln vollständig geschwunden sein soll, erscheint nach den in anderen Ländern gemachten Erfahrungen zweifelhaft. ALFARO bringt in seiner Mitteilung nicht zum Ausdruck, ob in Argentinien auch auf das Vorkommen latenter Infektionen bei Vögeln und insbesondere Wellensittichen untersucht worden ist.

Australien. Von F. M. BURNET stammen wichtige Beobachtungen über enzootische Psittakoseinfektionen wildlebender australischer Papageienvögel. Hierauf soll an anderer Stelle (Kapitel IV) näher eingegangen werden. Um so merkwürdiger mutet die Tatsache an, daß in Australien bisher erst 3 menschliche Erkrankungen in der breiten Öffentlichkeit bekannt geworden sind (K. F. MEYER). Australien ist ein ungemein vogelreiches Land, in dem die meisten Papageienarten einheimisch sind. Der Grund für die außerordentlich geringe Zahl menschlicher Erkrankungen in Australien ist nicht sicher feststellbar. Vielleicht ist er in der durchweg geringen Infektiosität der australischen Vogelvirusstämme zu suchen, die damit in einem auffälligen Gegensatz zu den amerikanischen und europäischen Stämmen stehen.

Algerien. Während es zu Beginn des Jahres 1930 in Algerien zu 11 Psittakosefällen gekommen war, die auf eingeführte südamerikanische Wellensittiche zurückgeführt werden konnten, wurde am 11. Februar 1930 Einfuhr und Handel mit Papageienvögeln verboten. Am 20. November 1930 wurde das Verbot dahingehend erleichtert, daß Papageienvögel aus dem Mutterland eingeführt und verkauft werden könnten, wenn der Sendung ein behördliches Zertifikat und ein tierärztliches Attest beigelegt war, daß keine Psittakose in der betreffenden Vogelzucht vorhanden sei.

England. Daß auch in England das Psittakosevirus unter den dort gezüchteten Wellensittichen heimisch geworden ist, zeigt eine Mitteilung LEVINTHALs aus dem Mai 1935. Es gelang ihm wiederholt, Virus bei Wellensittichen, einmal auch bei einem Rosenbrustsittich nachzuweisen. An menschlichen Erkrankungen sind in der Zeit von 1931—1934 nur 7 Fälle bekannt geworden. Davon fallen 4 in den Januar des Jahres 1931. Bei 2 weiteren aus dem Jahre 1933 handelte es sich um eine Frau und ihr Dienstmädchen. Die Ansteckung erfolgte durch Wellensittiche, die mit Kanarienvögeln und Buchfinken zusammen gehalten wurden. 1 Sittich ging zugrunde und wurde vernichtet. Ein anderer, der auch krank war, konnte untersucht werden, ebenso der Auswurf der 2 Kranken, in dem sich das Virus fand. Im Blute beider Kranker konnten übrigens mittels der Komplementbindungsreaktion nach BEDSON spezifische Antikörper nachgewiesen werden. Der letzte Fall betrifft eine Frau, die sich im Juni 1933 einen Sittich kaufte, denselben aber am folgenden Tage dem Händler zurückgab, da er krank war. Sie selbst erkrankte und starb. Die Sittiche aller Fälle stammten

von einem Händler, von dessen Laden auch schon 1930 3 Erkrankungen mit 2 Todesfällen ausgegangen waren. Die mitgeteilten Beobachtungen zeigen wiederum die Wichtigkeit bestimmter Infektionsherde, von denen Erkrankungen ihren Ausgang nehmen.

Dänemark. MOLTKE teilt 1932 4 Psittakose-Laboratoriumsinfektionen bei Ärzten mit. Einer von ihnen hatte auf einem Schiff die Sektion zweier infizierter Papageien vorgenommen, während die 3 anderen Zuschauer waren. Alle Erkrankten genasen.

Niederlande. Zu Beginn des Jahres 1934 sind in Amsterdam mehrere Hausepidemien aufgetreten mit 8 Erkrankungen, darunter 3 Todesfällen. Durch Ankauf und Vernichtung der verdächtigen Bestände hat man die Seuche unterdrücken können. Da das Einfuhrverbot bereits am 15. Februar 1930 erlassen war, sind die Erkrankungen offenbar auf Infektionen durch in Holland gezüchtete Vögel zurückzuführen. In einer Hausepidemie mit 2 Krankheitsfällen waren Wellensittiche und ein im gleichen Käfig gehaltener Kanarienvogel infiziert.

Frankreich. In Südfrankreich im Bezirk von Limoges war es im Januar 1935 zu einigen Psittakoseerkrankungen gekommen, die zu 4 Familienepidemien mit insgesamt 9 Erkrankungen (darunter 4 Todesfälle) geführt hatten. Der Typus der Krankheit war in einem Fall vorwiegend durch starke nervöse Symptome, in den anderen durch Bronchopneumonien und in einem durch ein typhusartiges Krankheitsbild charakterisiert. Die Quelle der Erkrankungen war in Wellensittichen zu suchen, die auf dem Jahrmarkt in Limoges feil geboten wurden.

Schweiz. H. J. SCHMID und W. FREI beschreiben 1931 eine im Frühjahr 1930 beobachtete Epidemie im Züricher Kantonalen Tierspital. Es handelte sich um eine explosionsartig ausbrechende Seuche, bei der 39 Institutsangehörige erkrankten und davon 22 einen deutlich nachweisbaren pneumonischen Befund aufwiesen. Das klinische Krankheitsbild von 28 ärztlich erfaßten Kranken, von denen 9 klinisch beobachtet werden konnten, entsprach weitgehend dem bei der Psittakose bekannten. Ein Unterschied war nur durch die relative Harmlosigkeit der Erkrankung gegeben, und durch die Tatsache, daß weibliche Personen (auch die im Tierspitalgrund wohnhaften und dort beschäftigten) von der Hausseuche verschont blieben. Eine Psittakoseepidemie wird aber schon deswegen sehr wahrscheinlich, weil während der Inkubationszeit im Tierspital ein Papageienpaar vorhanden war, das bereits einen Monat vorher 2 sichere menschliche Psittakoseerkrankungen verursacht hatte. Die bakteriologische Untersuchung dieser Hausepidemie führte GRUMBACH aus, der keine der bekannten bakteriellen Infektionen nachweisen konnte und aus der auffälligen Regelmäßigkeit, mit der geimpfte Vögel zugrunde gingen, eine spezifische Infektion mit einem unbekanntem Erreger annahm. Wir wissen heute aus den inzwischen über das Virusausscheidertum bei Vögeln gesammelten Erfahrungen, daß durch die Flatterbewegungen der Tiere die Erreger in der Luft zerstäubt werden können und so in die nähere und weitere Umgebung gelangen, eingeatmet werden und auf diese Weise Erkrankungen hervorrufen.

Retrospektiv möchten wir also auch die von H. J. SCHMID und W. FREI mitgeteilte Züricher Tierspitalepidemie als Psittakose ansprechen. Sie ist zugleich ein Schulbeispiel dafür, daß wir bei der Psittakose nicht nur mit schweren,

sondern auch mit leichteren Verlaufsformen aller Schattierungen zu rechnen haben. Gerade die letzteren entgehen meist der Diagnose.

Italien. Anlässlich der wissenschaftlichen Woche zu Frankfurt a. M. vom 2.—9. September 1934 machte VOLTERRA-Florenz darauf aufmerksam, daß die ersten Fälle von Papageienkrankheit auf dem europäischen Kontinent, die richtig erkannt wurden, am 29. Oktober 1929 in Florenz aufgetreten seien. Das trifft nach vielfachen Mitteilungen in der Literatur jedoch nicht zu. Auch hierfür sei auf die Arbeit von ELKELES und BARROS verwiesen. Jedenfalls scheinen in den folgenden Jahren in Italien keine weiteren Erkrankungen bekannt geworden zu sein.

Österreich. Epidemiologische Daten aus den Jahren 1931—1934 sind einstweilen nicht bekannt. Zu Beginn des November 1935 konnte bei einer an Wanderpneumonie erkrankten Patientin der I. Medizinischen Klinik in Wien die Diagnose Psittakose aus Blut und Sputum gestellt werden. Zu diesem Fall gehörten 2 Wellensittiche; einer war verendet und verbrannt worden; bei dem anderen konnte im Übertragungsversuch das Psittakosevirus sichergestellt werden. Diese beiden Vögel stammten aus einer Handlung, in der mehr als 150 verschiedene Vogelarten gehalten wurden und mehr als 30% der Gesamtzahl der Vögel mit Psittakosevirus infiziert waren! In der Zeit vom 1. Januar bis zum 24. Februar 1936 konnte GERLACH in Wien allein 12 menschliche Krankheitsfälle durch den diagnostischen Tierversuch feststellen. Mit Ausnahme von 2 Fällen wurde überall eine Vogelhandlung als Ausgangspunkt nachgewiesen. Zweimal war die Übertragung durch einen an Psittakose erkrankten Menschen erfolgt. Todesfälle sind in dieser Zeit nicht bekannt geworden. In 5 verschiedenen Vogelhandlungen konnte das Virus bisher nachgewiesen werden. Wie die Psittakose nach Österreich hinein gekommen ist, läßt sich nicht mit Sicherheit feststellen. Offenbar hat eine Einschleppung von außen zu wiederholten Malen stattgefunden. GERLACH betont besonders, daß das Psittakosevirus auch in den österreichischen Vogelbeständen bereits heimisch geworden ist und daß somit auch in Zukunft mit dem Auftreten der Krankheit gerechnet werden muß. (Alle Mitteilungen über Österreich verdankt Verf. der Freundlichkeit von Herrn Hofrat Dr. F. GERLACH.)

Deutschland. Nach dem Ende der großen Psittakoseepidemie von 1929/30, die in Deutschland allein 215 Erkrankungen, darunter 45 Todesfälle, gefordert hatte, war auf Grund des bereits im Januar 1930 ausgesprochenen Einfuhrverbotes für Papageien und Sittiche die Hoffnung berechtigt, die Möglichkeit zur Erkrankung in Deutschland damit vollständig unterbunden zu haben.

Daß dem nicht so war und damit den getroffenen Maßnahmen der beabsichtigte gesundheitliche Erfolg versagt geblieben ist, zeigt eine Aufstellung der seither jährlich in Deutschland beobachteten Psittakoseerkrankungen (Abb. 1).

Wir zählen für 1931 17 Erkrankungen, darunter 3 Todesfälle, für 1932 23 Erkrankungen, darunter 5 Todesfälle, für 1933 22 Erkrankungen, darunter 6 Todesfälle, für 1934 167 Erkrankungen, darunter 32 Todesfälle, für 1935 56 Erkrankungen, darunter 8 Todesfälle. An Psittakose sind somit in den Jahren 1931—1935 in Deutschland nicht weniger als 285 Personen erkrankt und davon 54 gestorben. *Deutschland hat die meisten bekannt gewordenen Psittakoseerkrankungen der Welt überhaupt aufzuweisen.* Die jährliche Morbidität

und Letalität ist für die Jahre 1931—1933 aus den vom Reichsgesundheitsamt mitgeteilten Zahlen abgeleitet. Die Ziffern der Jahre 1934 und 1935 setzen sich aus den dem Institut „Robert Koch“ in Berlin bekannt gewordenen Psittakoseerkrankungs- und Verdachtsfällen bei gleichzeitiger Berücksichtigung der sächsischen Fälle zusammen. Daß die amtlichen, durch das Reichsgesundheitsamt für das Jahr 1935 mitgeteilten Zahlen (25 Erkrankungen, darunter 3 Sterbefälle) nicht mit den in der Aufstellung genannten übereinstimmen, liegt daran, daß die Verdachtsfälle nicht mitgezählt wurden und offenbar viele Fälle, bei denen der Virusnachweis aus irgend einem Grunde nicht geführt werden konnte, unberücksichtigt geblieben sind. Von Anfang des Jahres 1934 bis Ende März 1935 reichen die gemeinsamen Beobachtungen von FORTNER und PFAFFENBERG; die innerhalb dieser Zeit beobachteten Fälle betragen 62 sog. Familien- oder Gruppenepidemien (mit je 1—7 menschlichen Erkrankungen). Die Gesamtzahl der für diesen Zeitabschnitt gezählten Fälle ist 106 mit insgesamt 20 Todesfällen. Davon entfielen auf Berlin allein 74 Erkrankungen mit 15 Todesfällen. Außerhalb dieser Familienepidemien wurden noch 24 Verdachtsfälle gezählt, davon 15 in Berlin. Die sächsischen Fälle sind bei dieser Zählung nicht berücksichtigt worden, weil hierfür besondere Berichte vorliegen. Die vom Institut „Robert Koch“ in der Zeit vom April bis Dezember 1935 beobachteten Erkrankungszahlen, deren Zusammenstellung mir Herr Reg.-Rat HAAGEN in Berlin freundlicherweise gestattet hat, addieren sich zu den genannten. In diesem dreiviertel Jahr sind neun weitere Epidemien mit insgesamt 11 Erkrankungen, darunter 2 Todesfälle, und 15 Verdachtsfällen mit einem Todesfall gezählt worden. Somit beträgt die Gesamtzahl der für die Jahre 1934 und 1935 vom Institut „Robert Koch“ beobachteten Erkrankungen und Verdachtsfälle 117 mit insgesamt 22 Todesfällen. Die Gesamtzahl der Familienepidemien beläuft sich auf 71, die der Verdachtsfälle auf 39 mit einem Todesfall.

Für *Sachsen* liegt eine Sonderzählung vor, die Verf. der Freundlichkeit von Herrn Präsidenten Prof. Dr. WEBER vom Sächsischen Landesgesundheitsamt verdankt. Auch WEBER beobachtete für das Jahr 1934 ein starkes Wiederaufflackern der Psittakoseerkrankungen in Sachsen; die Ziffern übersteigen die des Jahres 1930 ungefähr um das Doppelte und zeigen besonders deutlich die Gefahr, in der die Bevölkerung ständig schwebt. Der oft gehörte Einwand der an der Sittichzucht interessierten Kreise, die Zahl der Erkrankungen stünde in keinem entsprechenden Verhältnis zur Verbreitung der angeschuldigten Vögel, ist deshalb nicht stichhaltig, weil er an sich nicht zutrifft und im übrigen, wie auch bei anderen Infektionskrankheiten, die Bedingungen, die zu gehäuften Wiedererkrankungen führen, für die Psittakose nicht in vollem Umfang bekannt sind. Wir werden im Kapitel XI noch auszuführen haben, welche Wege zu einem durchgreifenden Schutz der Bevölkerung nötig sind.

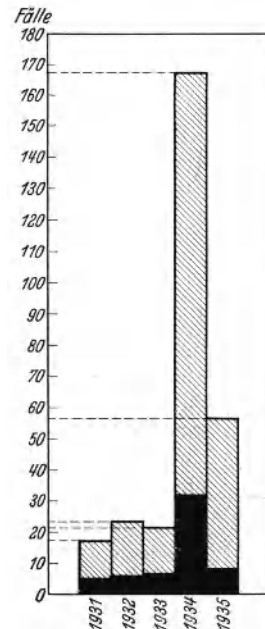


Abb. 1. Zahl der Erkrankungen einschließlich Verdachtsfälle (schraffiert) und Todesfälle (schwarz) in den Jahren 1931—1935.

Tabelle 4. Übersicht über die sächsischen Psittakoseerkrankungen während der Jahre 1929—1935.

Die halbfetten Zahlen bedeuten die Todesfälle.

Land Sachsen.

Jahr	Erkrankungen	Todesfälle	Verteilung nach Orten und Monaten
1929	9	2	45 [7] Fälle in Limritz-Hartha (12), Glauchau (15), Dresden (4), Leipzig (8), Chemnitz (4), Zwickau (2): Dezember 1929, Januar und Februar 1930.
1930	36	5	
1931	15	0	20 [2] Fälle in Leipzig: Dezember 1931 (15), Januar 1932 (3), Februar 1932 (2).
1932	5	2	
1933	20	6	7 Fälle in Leipzig: Juni (2), Juli (5), 13 [6] Fälle in Dresden: April (1), Mai (2), Juli (1), Oktober (2), November (1), Dezember (6).
1934	74	15	39 [9] Fälle in Dresden: Januar (4), Februar (9), März (7), April (9), Mai (5), Juni (2), Juli (1), August (1), September (1), 35 [6] Fälle in Leipzig: Februar (4), März (9), April (9), Mai (5), Juni (4), Juli (1), August (1), September (1), Oktober (1).
1935	10	0	1 Fall in Dresden: Mai, Laboratoriumsinfektion. 9 Fälle in Freiberg und Umgebung: Februar (2), März (2), April (5).
	169	30	(17,75% Letalität)

Zu den 169 Erkrankungsfällen gehören 16 Personen, die sich im Vogelhandel oder in Wellensittichzüchtereien betätigten oder in Haushaltungen von Vogelhändlern und Wellensittichzüchtern lebten, ferner 4 Laboratoriumsinfektionen (3 Ärzte und 1 technische Assistentin, von denen 1 Arzt starb), 2 Erkrankungen von Wärtern (mit 1 Todesfall) des Leipziger Tierseucheninstitutes, in dem psittakoseverdächtige Vögel zur Beobachtung untergebracht waren. Schließlich gehören noch 3 Desinfektoren dazu, die unter Beachtung der vorgeschriebenen Schutzmaßnahmen die Beschlagnahme bzw. Tötung psittakoseverseuchter Vogelbestände vorgenommen hatten (WEBER). GEBERT hat dann im Auftrage WEBERS für die Jahre 1933 und 1934 an 54 in Dresden beobachteten Fällen (18 Einzelkrankungen und 12 Hausepidemien) eingehende epidemiologische Untersuchungen vorgenommen, die wir hier ausschnittsweise wiedergeben möchten, weil sie den engen Zusammenhang zwischen infizierter Vogelhandlung bzw. Züchtereier und dem Auftreten gehäufte menschlicher Erkrankungen besonders eindrucksvoll zur Darstellung bringen (Abb. 2).

Wahrscheinlich ist der Erreger der Psittakose Ende 1929 durch kranke, aus Hamburg stammende Papageien nach Dresden eingeschleppt worden und durch Wellensittiche, die bereits im Mai 1929 — also vor der großen Epidemie — nach Deutschland und im Herbst nach Dresden kamen. Schon damals hatte man einige Erkrankungen bei Tieren und Menschen beobachtet, die den Verdacht auf Psittakose erweckten. In den folgenden Jahren hat sich dann allem Anschein nach der Erreger im Wellensittichbestand — begünstigt durch Zucht und Verkauf — ausgebreitet. Erst im 2. Vierteljahr 1933 kam es in Dresden wieder zu menschlichen Psittakoseerkrankungen, die einzeln oder in Hausepidemien auftraten und im Sommer 1934 an Zahl zurückgingen.

MOHS hat für Leipzig gleichgerichtete Untersuchungen vorgenommen. 1934 sind in Leipzig allein 35 Erkrankungen gegenüber insgesamt nur 8 der Jahre

1929/30 gezählt worden. Auch hier deckt eine systematische Zusammenstellung den gleichen epidemiologisch wichtigen Zusammenhang zwischen infizierten Sittichen und menschlichen Erkrankungen auf.

Den Grund für das explosionsartige Steigen der Zahl der Erkrankungen für 1934 kennen wir nicht. Wir wissen nur, daß Sittichzucht und -liebhaberei in Deutschland ständig im Wachsen begriffen sind. Die damit verknüpfte Verbreitung des Virus erhöht die Expositionsgefahr. Bringt man die Zahl der

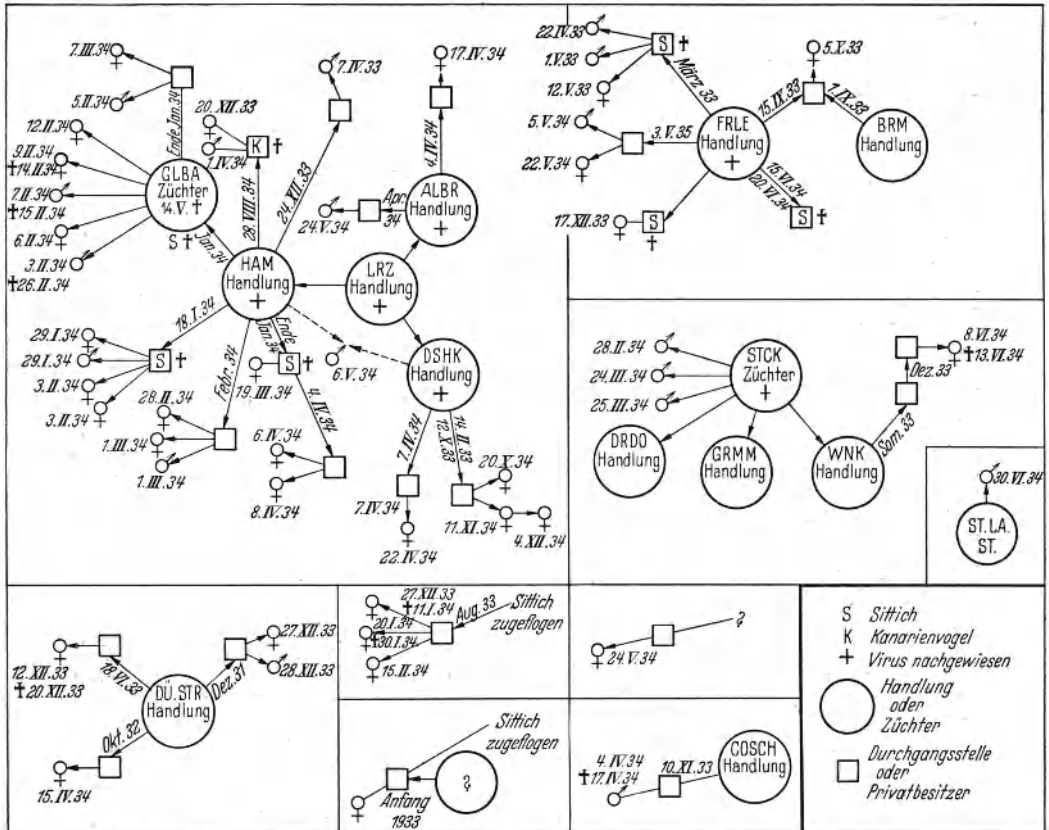


Abb. 2. Zusammenhang zwischen Vogelhandlungen und menschlichen Erkrankungen in Dresden aus dem Jahre 1933/34.

Erkrankungen und Verdachtsfälle für 1934/35, soweit sie zur Kenntnis des Institutes „Robert Koch“ in Berlin gekommen sind, in eine Kurve, so sieht man nach einem Gipfelpunkt im März und April 1934 ein starkes Abfallen der Erkrankungszahlen gegen Ende des Jahres. Die für Sachsen gemachten Beobachtungen sind entsprechend. Die Hoffnung war berechtigt, daß die polizeilichen und späteren gesetzlichen Maßnahmen die Seuche ausgerottet hätten. Da erfolgte im Januar 1935 wieder ein beträchtlicher Anstieg. Im Mai und Juli 1935 wurden keine Erkrankungen bekannt; in den übrigen Sommermonaten war die Zahl niedrig, um dann im Oktober und November wieder zu steigen.

Bemerkenswert ist auch die geographische Verteilung der beobachteten Fälle, die wir für die Jahre 1931—1935 zusammenstellen konnten. Da zeigt sich zunächst, daß fast nur Großstädte befallen sind, vor allem Berlin, dann Hamburg, Köln, Hannover, Breslau und, wie wir aus den Berichten der sächsischen Untersuchungsstelle wissen, besonders Leipzig und Dresden. In Süddeutschland sind bis auf Freiburg i. Br. keine Psittakosefälle bekannt geworden. In Freiburg erkrankte am 16. April 1933 ein Papageienzüchter und seine Frau. Daß die Erkrankungen jedoch überwiegend in den mittleren und nördlichen Teilen Deutschlands auftreten, hat seinen Grund in der daselbst eifrig betriebenen Sittichzucht und -liebhaberei. In Berlin hat fast jede Straße ihre zoologische Handlung.

2. Allgemeine Epidemiologie.

G. ELKELES und E. BARROS äußern sich bei der Untersuchung der Frage nach dem Ursprung und den Ursachen der Pandemie von 1929/30 zurückhaltend. Der im Spätsommer 1929 in Argentinien zum Ausbruch gekommenen Epidemie folgte im Oktober und November das Aufflackern der Erkrankung in anderen Ländern, vor allem in Deutschland, England und Nordamerika. Mit dem Inkrafttreten der von diesen Ländern ausgesprochenen Einfuhrverbote fand die epidemische Häufung weiterer Erkrankungen ihr vorläufiges Ende. GLAGE verlegt den Ursprungsherd der Psittakose nach Südamerika, HEGLER nach Brasilien, während C. CHAGAS der Behauptung eines brasilianischen Ursprungs entgegentritt. Die Geschichte der Psittakose zeigt, daß auch schon vor der Pandemie von 1929/30 in vielen anderen Ländern Erkrankungen beobachtet worden waren. Es sind auch einzelne Beobachtungen mitgeteilt worden, die Infektionen durch west- und südafrikanische Papageien melden (G. L. GULLAND 1924, ALTON und THOMSON 1929). Die Auffassung von ELKELES und BARROS, daß die argentinische Epidemie nicht die einzige Quelle der Pandemie von 1929/30 sei, hat sich durch die Untersuchungen der folgenden Jahre, besonders durch die von F. M. BURNET in Australien und K. F. MEYER in Kalifornien bestätigt. Sie ist geeignet, dem unfruchtbaren Streit um den Ursprung der Psittakose ein Ende zu bereiten. F. M. BURNET beobachtete überraschenderweise enzootische Psittakose unter den verschiedensten wild lebenden australischen Papageienvögeln. Australien kann als der vogelreichste Erdteil angesehen werden und beherbergt von den 6 Familien der Papageienvögel in seinen Breiten allein 5. Es ist nicht ausgeschlossen, daß das australische Psittakosevirus, welches sich im Laboratoriumsversuch als durchaus identisch mit dem amerikanischen und europäischen — nur von geringerer Virulenz — erwiesen hat, Ausgangspunkt für alle Psittakoseerkrankungen der übrigen Welt geworden ist. K. F. MEYER und B. EDDIE berichteten allerdings 1932 auch über latente Psittakoseinfektionen einheimischer kalifornischer Sittiche. Die Verhältnisse werden also wahrscheinlich so liegen, daß das Psittakosevirus sich überall da findet, wo Papageienvögel leben und gezüchtet werden. Die australischen Beobachtungen über *schwache* Virusstämme unter den verschiedensten Gruppen von Papageienvögeln können zunächst das spärliche Auftreten menschlicher Krankheitsfälle in Australien bis zu einem gewissen Grade erklären. Es erhellt aber zugleich auch in den anderen beteiligten Ländern das Problem, warum im Vergleich zu der relativ weiten Verbreitung des Virus verhältnis-

mäßig wenig Menschen erkranken. Die Krankheitszahlen stehen selbst dann, wenn wir annehmen, daß ein großer Teil von Psittakosefällen nicht erkannt wird, in keinem verständlichen Verhältnis zur Expositionsgefahr. Die Infektion mit schwachvirulentem Psittakosevirus können wir also bei Vögeln als weit verbreitet annehmen. Sie ist die Basis, auf der aus unerklärlichen Gründen explosionsartig einzelne und gehäufte menschliche Erkrankungen auftreten. Die Psittakose verhält sich damit ebenso wie viele andere Seuchen, bei welchen wir die letzten Ursachen plötzlicher Krankheitshäufungen auch nicht wissen. Die Beobachtungen F. M. BURNETS, auf die nachher noch im einzelnen einzugehen ist, sind aber auch deswegen für das Verständnis epidemiologischer Voraussetzungen so wichtig, weil sie zum ersten Male über das Vorkommen von Psittakose-Epizootien bei wild lebenden Papageienvögeln berichten, denen die Vögel in bemerkenswerter Zahl erliegen. Die Gründe für diese plötzliche Virulenzsteigerung bzw. Krankheitshäufung unter den Vögeln wissen wir nicht; es ist aber wahrscheinlich, daß sie in gleicher Weise für Papageienvögel und Menschen grundsätzlich gelten. Zwanglos lassen sich hierdurch die im Anschluß an Transporte von Papageienvögel aufgetretenen Vogel- und Menschenerkrankungen erklären. Da die Vögel gegen Milieu-, Temperatur- und Ernährungsänderungen sehr empfindlich sind, werden latente Infektionen unter diesen Umständen deutlich. Damit geht zugleich eine Virulenzsteigerung des Virus einher.

Im allgemeinen zeigt sich das folgende epidemiologische Bild: Plötzlich tritt in einer Familie, in der Wellensittiche gehalten oder neuerdings angeschafft wurden, eine atypische Lungenentzündung auf. Oft kommt es zu einer Gruppe von Erkrankungen, ein für die Papageienkrankheit besonders eigentümliches Ereignis. Es geschieht nicht selten, daß ein Ehepaar, Geschwister oder auch Gäste des betreffenden Haushaltes gleichzeitig erkranken.

Jahreszeit und Erkrankung. Nach den Angaben in der Literatur treten die menschlichen Erkrankungen hauptsächlich in den Wintermonaten auf. Auch die Pandemie von 1929/30 spielte sich während der Wintermonate ab. Es schien, als ob die kalte Jahreszeit die Anfälligkeit des Menschen für Psittakose durch vorhergehende oder begleitende Erkrankungen der Atmungsorgane steigere bzw. bei Vögeln akute Ausbrüche begünstigen könne, die ihrerseits wieder den Menschen besonders gefährden würden. K. F. MEYER hat in einer Übersicht seine Beobachtungen über den Zusammenhang zwischen Jahreszeit und Erkrankung in Kalifornien und den übrigen amerikanischen Staaten für die Zeit von Oktober 1931 bis zum Januar 1934 mitgeteilt (Abb. 3).

Wie wir sehen, kommt es zwar im November und Dezember 1931 sowie im ersten Vierteljahr 1932 zu einer Häufung von Erkrankungen, die fast ausschließlich in Kalifornien beobachtet werden; es treten aber auch während der Sommermonate des Jahres 1932 und 1933 Erkrankungen auf. Im September und Oktober 1932 erreicht die Erkrankungsziffer besonders hohe Werte, wobei die Krankheitsfälle nur zum kleinsten Teil in Kalifornien selbst aufgetreten sind. In den Monaten November 1932 bis Januar 1933 werden überhaupt keine Erkrankungen bekannt. So erfährt die Annahme eines Zusammenhanges zwischen Jahreszeit und Erkrankung hierdurch keine Stütze. Die Schwankungen sind wahrscheinlich durch die vermehrte Abgabe infizierter Vögel in den Wintermonaten zu erklären. Gerade zum Weihnachtsfest werden ja in größerer Zahl

als sonst im Jahr Vögel an Privatleute verkauft und verbreiten gegebenenfalls das Virus nicht nur unter anderen Vögeln, sondern übertragen es auch auf den Menschen. Hinzu kommt das engere Zusammenleben der Besitzer mit ihren

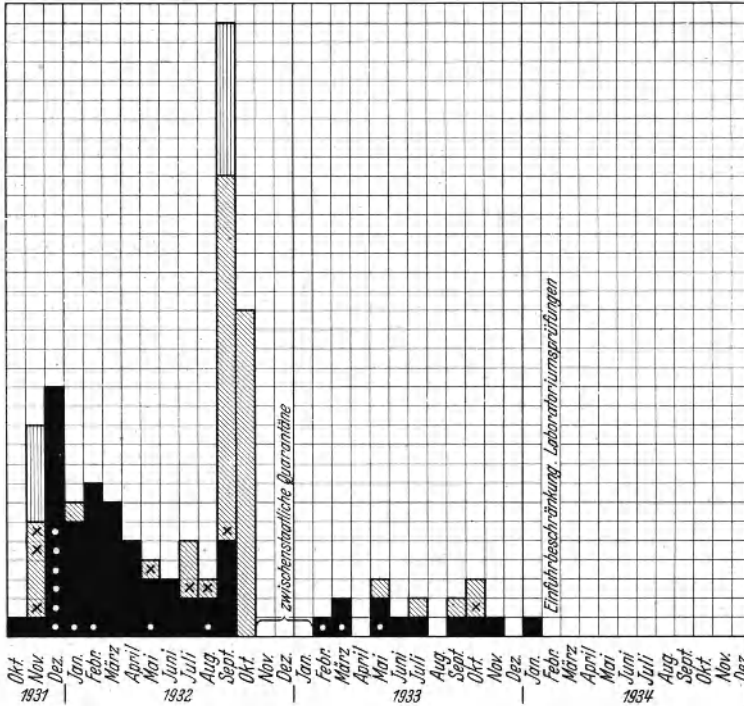


Abb. 3. Jahreszeitliche Verteilung der Psittakoseerkrankungen in den Vereinigten Staaten. Schwarze Quadrate: Kalifornische Fälle. Schwarze Quadrate mit weißem Punkt: Todesfälle. Schrägschraffierte Quadrate: Erkrankungen in anderen Staaten. Schrägschraffierte Quadrate mit kleinem zentralen Quadrat: Todesfälle. Senkrechtschraffierte Quadrate: Verdachtsfälle. (Nach K. F. MEYER.)

Tabelle 5. Lebensalter und Erkrankung.

Alter	Männer		Frauen	
	erkrankt und genesen	erkrankt und gestorben	erkrankt und genesen	erkrankt und gestorben
1—5	—	—	—	—
6—10	—	—	—	—
11—15	1	—	—	—
16—20	—	—	—	—
21—25	—	—	3	1
26—30	1	—	2	1
31—35	3	—	5	1
36—40	5	1	7	1
41—45	1	—	1	1
46—50	2	1	4	—
51—55	1	—	3	—
56—60	3	1	5	—
61—65	1	—	2	2
66—70	1	3	1	—
71—75	—	1	—	—
76—80	—	—	—	—
	19	7	33	7

Vögeln im Herbst und Winter. Die Beobachtungen von FORTNER und PFAFFENBERG sprechen im gleichen Sinn.

Alter und Erkrankung. Es gibt kein Lebensalter, das zur Erkrankung an Psittakose besonders disponierte. Die Mehrzahl der Fälle betrifft die mittleren Dezennien, während Kinder nur selten und dann zumeist leicht erkranken. V. L. ELLICOT und CH. HALLIDAY berichten anlässlich einer im Dezember 1929 und Januar 1930 in Maryland beobachteten Epidemie von der Erkrankung eines vierjährigen Kindes, bei dem Psittakose-Verdacht be-

stand. K. F. MEYER beobachtete bei einem achteinhalbjährigen Jungen eine leichte Psittakoseerkrankung. Häufig bleiben gerade Kinder da gesund, wo Erwachsene infolge Kontaktes mit infizierten Vögeln schwer oder auch tödlich erkranken. Eine Übersicht über eine beschränkte Zahl von Fällen mag den Zusammenhang zwischen Alter und Erkrankung nach Beobachtungen von FORTNER und PFAFFENBERG zeigen (Tabelle 5).

Die Zahl der Todesfälle ist bei dieser unvollständigen Aufstellung bei beiden Geschlechtern gleich und wenigstens bei Frauen auch ziemlich gleichmäßig über die Lebensdezennien verteilt, während bei Männern eine Häufung in den höheren Lebensaltern vorliegt. Daß die Letalität an Psittakose gerade im höheren Alter überwiegt, ist wegen der das Krankheitsgeschehen begleitenden Herz- und Kreislaufschädigungen begrifflich.

Geschlecht und Erkrankung.

K. F. MEYER und B. EDDIE geben das Verhältnis der Geschlechter mit 2 ♀:1 ♂ an. Das deckt sich auch mit den Beobachtungen von FORTNER und PFAFFENBERG. Das Überwiegen des weiblichen Geschlechtes kommt offenbar durch den mit der Züchtung und Pflege der Vögel geschaffenen engeren Kontakt zustande. Die Frauen stellen auch den größeren Teil der Vogelliebhaber. K. F. MEYER gibt über den Zusammenhang zwischen Alter, Geschlecht und Mortalität folgende Übersicht (Abb. 4).

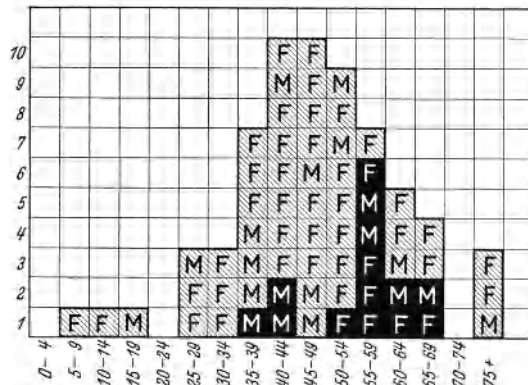


Abb. 4. Alter, Geschlecht und Mortalität für 64 Erkrankungen. Die schwarzen Quadrate zeigen die Todesfälle an. M männlich, F weiblich. (Nach K. F. MEYER.)

Vogelhändler und Erkrankung. Die Vogelhändler und Züchter behaupten immer wieder, daß sie selbst nicht erkranken. Das ist objektiv unrichtig. Bei allen Ausbrüchen sind unter diesen Leuten Erkrankungen erfolgt; auch bei der letzten Epidemie 1934/35. A. BRUCE STEELE beschreibt aus dem Juni 1935 die Erkrankung eines Vogelhändlerhepaares. In diesem Zusammenhang sei auch auf die von WEBER gegebene Zusammenstellung der sächsischen Erkrankungen hingewiesen. WEBER zählt unter 169 Erkrankten 16 Personen, die mit dem Vogelhandel oder der Wellensittichzucht direkt oder indirekt zu tun hatten. FORTNER und PFAFFENBERG beobachteten unter ihren Fällen auch den Tod einer Vogelhändlerin, bei der das Virus in den Leichenorganen nachgewiesen werden konnte. Bemerkenswert ist die Feststellung K. F. MEYERS, daß von 66 Psittakosefällen in Kalifornien 25 (38%) Personen Inhaber von Vogelhandlungen bzw. deren Familienmitglieder waren, die alle ständig mit Wellensittichen in Berührung gestanden hatten. Ungeklärt bleibt noch, in welchem Umfang die natürliche Resistenz eine Rolle spielt. Offenbar ist sie — nicht die durch latente Infektion erworbene Immunität — von der größten Bedeutung, selbst wenn man annimmt, daß gerade bei Vogelhändlern leichtere Erkrankungen häufig nicht erkannt und vor allem nicht bekannt gegeben werden. FORTNER und PFAFFENBERG konnten dazu einmal folgende Beobachtung

machen: Gegen Ende des Jahres 1933 erhielten 2 in Berlin wohnende Schwestern, von denen jede einen kleineren Vogelladen mit Wellensittichen unterhielt, Besuch ihrer auswärts lebenden Eltern, die in der Folgezeit an Psittakose erkrankten und starben. Eine der beiden Schwestern erkrankte gleichfalls an einer in Heilung ausgehenden Papageienkrankheit.

Letalität. Ihre Berechnung ist unsicher, da wir mit einem unbekanntem Anteil von Erkrankungen rechnen müssen. Immerhin geben die bekannt gewordenen einander weitgehend entsprechenden Zahlen der verschiedensten Autoren einen gewissen Anhaltspunkt. So zählt K. F. MEYER die Sterblichkeitsziffer für 150 amerikanische Fälle mit 19%, für die kalifornischen mit 21%. FORTNER und PFAFFENBERG berechnen für 106 deutsche Erkrankungen die Sterblichkeit auf 18%, bei WEBER ergibt sich für 169 sächsische Erkrankungen aus den Jahren 1929 bis 1935 17,75% Letalität. ELKELES und BARROS hatten bei der Pandemie von 1929/30 für 215 menschliche Erkrankungen eine Letalität von 20,9% gefunden. Die Zahlen stimmen also annähernd überein. Berücksichtigt man den Anteil nicht bekannt gewordener und besonders die Gruppe der leichteren Erkrankungen, so wird die tatsächliche Sterblichkeit noch etwas tiefer liegen. Man kann aber gerade aus den ziemlich übereinstimmenden Berechnungen über die Höhe der Letalität schließen, daß die Quote der unerkannt gebliebenen Erkrankungen auch bei verbesserter Diagnostik in den einzelnen Ländern untereinander bis zu einem gewissen Grade entsprechen muß.

Übertragung der Psittakose auf den Menschen. Die hauptsächlich unmittelbare Infektionsquelle sind in fast allen beteiligten Ländern die in mehr oder weniger großem Umfang gezüchteten Wellensittiche, die durch Nasenausfluß und Faeces ihre Käfiggenossen, darunter auch Finken, Reissvögel, Kanarienvögel, Zeisige und sogar Haushühner anstecken können. Die Ansteckung des Menschen ist auf einem doppelten Wege möglich: einmal durch direkten Kontakt mit erkrankten oder verendeten Tieren und Berührung der Federn und Excrete, ferner aber indirekt auf dem Luftwege. Gerade diese Form der Infektion ist die praktisch wichtigste. Es besteht kein Zweifel darüber, daß durch die Flatterbewegungen der Vögel virushaltige Staubteilchen zerstreut werden, die sich eine gewisse Zeit in der Luft schwebend halten und sogar durch Luftströmungen in andere Räume getragen werden können. Nur so lassen sich zahlreiche Infektionen von Menschen erklären, die keinen direkten Kontakt mit Vögeln hatten. Es ist also direkte Berührung oder Besitz von Vögeln nicht notwendig, um zu erkranken. K. F. MEYER hat in übersichtlicher Form die wichtigen Übertragungsmöglichkeiten dargestellt (Abb. 5).

Wir sehen zunächst die Möglichkeit der Infektion verschiedener Vogelarten. Auch durch das Brutei ist eine Übertragung möglich. Besonders gefährlich sind Bißwunden in Finger oder Zunge, die zuweilen sehr schwere Erkrankungen mit verkürzter Inkubationszeit zur Folge haben. In der Mehrzahl der Fälle erfolgt aber die Ansteckung durch Inhalation, wie sie das Bild veranschaulicht. Wiederholt sind Ansteckungen von Mensch zu Mensch beschrieben. So beobachtete HEGLER im November 1929, wie sich an einem Fall nacheinander der Oberpfleger, die Oberschwester und 2 weitere Schwestern, die den Kranken während der Nachtwache gepflegt hatten, infizierten. Die Oberschwester und der Oberpfleger starben. Auch K. F. MEYER berichtet über sicher nachgewiesene Übertragungen in 3 Fällen, während bei 3 weiteren Erkrankungen dieser Infektions-

modus wahrscheinlich gemacht werden konnte. (Entsprechende Beobachtungen liegen vor von LEICHTENSTERN, HUTFIELD, STURDEE und SCOTT, ARMSTRONG, ELLICOT und HALLADAY u. a.)

Es scheint aber die Virulenz bei Menschenpassagen schnell abzunehmen. Während es an und für sich schon selten ist, daß sich ein Mensch an einem anderen infiziert, ist noch niemals sicher beobachtet worden, daß solche Personen die Quelle von Neuerkrankungen geworden sind. Auch aus diesen Gründen erscheint es unwahrscheinlich, daß es menschliche Virusträger gibt. Eine besondere

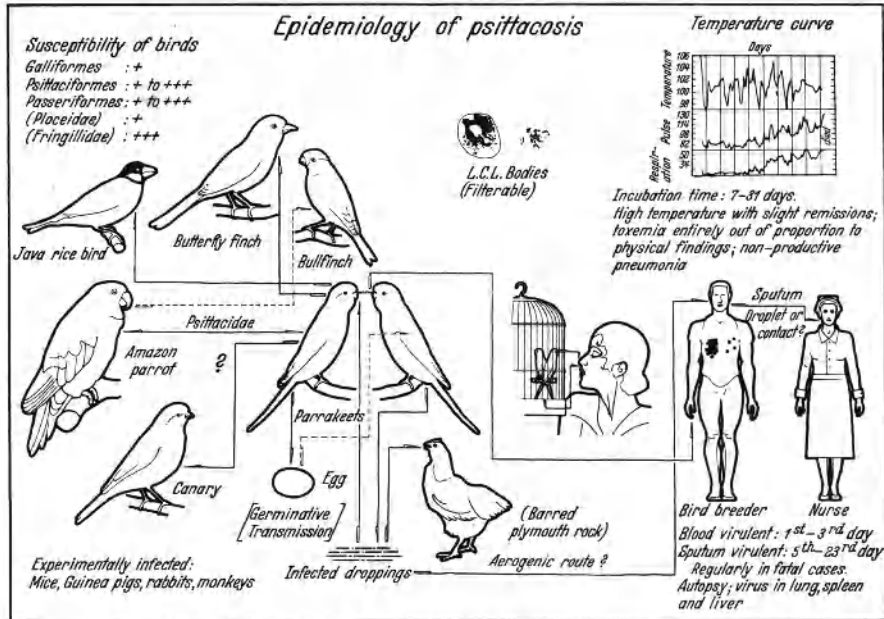


Abb. 5. Epidemiologie der Psittakose.

Eigentümlichkeit der Psittakose ist das Auftreten von Familien- oder Gruppen-epidemien, wie oben schon erwähnt wurde. Von K. F. MEYER stammen Berechnungen über den Prozentsatz der Infizierten bzw. Erkrankten auf die Exponierten. Er ist verschieden groß und kann bei ausgiebiger Exposition zwischen 65 und 100 schwanken; bei gelegentlicher Exposition kann der Prozentsatz aber bis auf 6% herunter gehen. Auf die Laboratoriumsinfektionen, die besonders in den Vereinigten Staaten und in Deutschland bekannt geworden sind, sei im Zusammenhang mit den Schutzmaßnahmen im Laboratorium an anderer Stelle (Kapitel X) eingegangen.

III. Die Psittakose des Menschen.

1. Klinik.

Aus den zahlreichen Beobachtungen über einzelne und Gruppenerkrankungen zeichnet sich immer wieder dasselbe Krankheitsbild heraus, das viele gute Arbeiten übereinstimmend schildern (aus neuerer Zeit HEGLER, GROSS-HARDT, GUTZEIT und JOHANNSEN, A. BRUCE-STEEL, E. I. PYE-SMITH und D. GUEST u. v. a.). Und doch ist gerade die Kenntnis von der Klinik der Psittakose mit

ihren krankmachenden Wirkungen auf den Organismus nur wenig gefördert worden. Der Grund hierfür liegt einmal in der relativen Seltenheit der Erkrankung, die auch heute noch von vielen Ärzten einfach übersehen wird, dann aber in der fehlenden einheitlichen, vorwärtsdrängenden wissenschaftlichen Erfassung des gesamten Krankheitsablaufes. Das ist aber nur in enger Verbindung mit dem Laboratorium möglich. So gilt ADAMYS gründliche klinische Studie über Psittakose, die ELKELES und BARROS in ihrer Übersicht bereits verarbeitet haben, fast in allen Einzelheiten auch heute noch. Wir können daher auch an dieser Stelle auf die Zusammenfassung von ELKELES und BARROS verweisen und werden uns darauf beschränken, das Krankheitsbild hier nur in kurzen Zügen zu schildern.

Die **Inkubationszeit** beträgt im allgemeinen 7—14 Tage, vom ersten Zusammensein mit Vögeln an gerechnet. Ihre Durchschnittsdauer ist 10 Tage. Sie kann nach oben und unten überschritten werden. Der Zeitpunkt der Erkrankung hängt von Faktoren ab, die auch für das Zustandekommen anderer Infektionskrankheiten Gültigkeit haben. Da sind in erster Linie Menge und Virulenz des Erregers wichtig. Das spärliche Auftreten australischer Erkrankungen und die allgemeine Verbreitung eines schwachen Virus beweist die Wichtigkeit gerade dieses Faktors. Der Infektionsweg bestimmt ebenso sehr den Ablauf der Erkrankung. Biß in Zunge oder Finger kann die Inkubationszeit stark verkürzen, während Ansteckung von Mensch zu Mensch eher eine Verlängerung zur Folge hat. HEGLER beobachtete allerdings auch in solchen Fällen selten sehr kurze Inkubationszeiten von nur wenigen Tagen. Nach K. F. MEYER und B. EDDIE war in einem Fall der Zwischenraum zwischen dem Beginn einer Erkrankung und der Entlassung einer Krankenpflegerin 8 bzw. 13 Tage. In einem weiteren von diesen Autoren mitgeteilten Fall trat die Ansteckung einer Krankenpflegerin durch eine Frau, die an Psittakose starb, erst 30 Tage nach ihrer Entlassung zutage. Seit dem letzten Kontakt mit infizierten Sittichen waren nicht weniger als 39 Tage vergangen. Für den Zeitraum zwischen dem Eintreffen der Vögel und dem Beginn einer Haus-epidemie rechnen K. F. MEYER und B. EDDIE durchschnittlich 14 Tage.

Die **Erkrankung** beginnt mit unbestimmten, grippeähnlichen Symptomen, die auch zu geringen katarrhalischen Erscheinungen von seiten der Luftwege führen können. Auch K. F. MEYERS Laboratoriumsinfektion, die er sich am 5. Oktober 1935 zuzog, wurde von den behandelnden Ärzten zunächst als Influenza gedeutet. (Persönliche Mitteilung K. F. MEYERS.) Von Anbeginn an besteht eine große Hinfälligkeit des Kranken, der über allerlei unbestimmte Beschwerden, wie Kreuz- und Gliederschmerzen, Appetitlosigkeit und Schweißausbrüche klagt. Ziemlich charakteristisch sind Kopfschmerzen im Bereiche der Stirn oder des Hinterkopfes und ein starkes Durstgefühl. Zugleich mit dem Anstieg des Fiebers röten sich Rachen und Tonsillen; die Zunge ist zu dieser Zeit weißlich oder borkig belegt; später rötet sie sich an den Rändern und an der Spitze wieder und erweckt mit ihren geröteten und schmerzhaften Papillen den Verdacht auf Typhus oder Grippe (HEGLER). Dafür scheinen auch zunächst die relative Bradykardie, eine gelegentlich auftretende Milzschwellung und die Leukopenie zu sprechen. Es fallen aber alle serologischen Untersuchungen auf Typhus, Paratyphus oder dergleichen negativ aus. Unter den Frühsymptomen wird *Nasenbluten* häufiger erwähnt. LEVY SIMPSON beobachtete

es in 25% seiner Fälle, meist in den ersten Tagen der Erkrankung. Auch HEGLER sah es häufig in den ersten Krankheitstagen. Gelegentlich tritt es aber auch — dann sehr stark — in der zweiten Woche auf. Daß der Charakter der Epidemie sich aber in gewissen Einzelzügen ändern kann, zeigen die Beobachtungen von FORTNER und PFAFFENBERG, die Nasenbluten nur vereinzelt in der dritten Krankheitswoche auftreten sahen. GROSS-HARDT bemerkte es 1934 unter 7 Kranken nur einmal im Verlauf der Rekonvaleszenz. Das gilt auch für die Erscheinungen an der äußeren *Haut*. ADAMY sah in der Mehrzahl der von ihm 1930 beobachteten Fälle Hautveränderungen im Verlauf der Erkrankung auftreten (exanthematische Veränderungen in Gestalt von punktförmigen, nicht erhabenen Flecken, von Gebilden, die einer Typhus-Roseola ähnlich sind und ferner maculaartige, grobfleckige, nicht erhabene Spritzfiguren bis zu $\frac{1}{2}$ cm Durchmesser. Zuweilen war ein mattrotes, leicht livides, fleckiges Exanthem vorhanden, welches zeitweise im Zentrum punktförmige Hämorrhagien zeigte). Auch HUTCHINSON beschreibt für dieselbe Pandemie roseolaartige Ausschläge. Ein charakteristisches Exanthem kommt der Psittakose aber nicht zu (HEGLER). Auch FORTNER und PFAFFENBERG sahen in den von ihnen beobachteten Fällen während der Epidemie 1934 niemals die von ADAMY beschriebenen Hautveränderungen. In einem Fall war es zu einem Herpes febrilis gekommen. Die Haut spiegelt im übrigen die jeweilige Schwere des Krankheitsbildes durch das gelblich blasse Aussehen der Kranken deutlich wieder.

Es dauert einige Tage, bis man Krankheitserscheinungen von seiten der *Lunge* nachweisen kann. Die Psittakose-Pneumonie, der konstanteste charakteristische Befund, entwickelt sich, ohne zunächst besondere klinisch erfaßbare Erscheinungen zu machen. Die Schnelligkeit des Nachweises der Pneumonie mittels Perkussion und Auskultation hängt vom Sitz der Pneumonie ab, die meist von der Umgebung des Hilus ihren Ausgang nimmt. Läßt sie sich dann nachweisen, ist gewöhnlich der Unterschied zwischen dem physikalischen und röntgenologischen Befund auffällig. Übereinstimmend wird von vielen Autoren betont, daß über den infiltrierten Bezirken kein typisches Bronchialatmen hörbar sei. Letzteres hörte GROSS-HARDT vornehmlich im fortgeschrittenen Stadium bei tödlich verlaufenen Fällen. Häufig findet sich ein dichtes, ohrnahes, nicht klingendes Rasseln. Gestalt der verschiedenartigen klinischen und röntgenologischen Lungenbefunde wird nicht nur von der Intensität des Krankheitsprozesses (Virusmenge in gleichzeitig infizierten Alveolengruppen), sondern auch von begleitenden unspezifischen Entzündungsvorgängen abhängen. Letztere kann man aus der zuweilen vorhandenen typisch rostbraunen Tönung des Sputums annehmen. Sitz der pneumonischen Veränderungen können alle Lungenabschnitte sein. Auch wandernde Pneumonien lassen sich beobachten. Massive Dämpfungen sind selten. Physikalische Untersuchung und Röntgenbilder zeigen, daß die Lungenherde nur langsam zurückgehen und auch nach der Entfieberung noch relativ lange Zeit nachweisbar sind. Röntgenologisch zeigen sich die verschiedensten Bilder je nach dem Stadium, in dem die Aufnahme gemacht wurde. Von deutscher Seite haben sich besonders GUTZEIT, JOHANNSEN und STEHR um die Differenzierung der röntgenologischen Befunde bemüht. Die schon von ADAMY beschriebene keilförmige Lungeninfiltration, deren Spitze hiluswärts und deren Basis nach der Pleura zuliegt, findet sich häufig, ist aber keineswegs die Regel. Es fehlen Serienaufnahmen einer größeren Zahl

von Fällen wie sie TH. M. RIVERS und G. P. BERRY durch experimentelle Infektion von Affen (*Macacus rhesus*) gewonnen haben. Es würde hier zu weit führen, die bisher gesammelten, an Zahl noch geringen Beobachtungen über die verschiedenen Entwicklungsstadien der Psittakose-Pneumonie im Röntgenbild wiederzugeben. Aber erst die fortlaufende Registrierung röntgenologischer Veränderungen in der Lunge ermöglicht, einen dynamischen Einblick in das charakteristische Geschehen zu gewinnen.

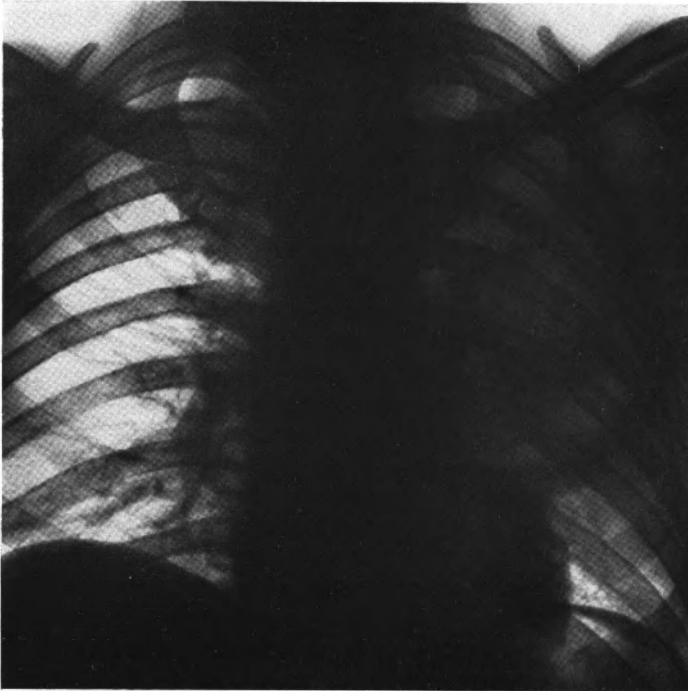


Abb. 6. Karl K., 43 Jahre. Aufnahme vom 12. 2. 34. 13. Krankheitstag. Dichte diffuse Verschattung der ganzen linken Lunge mit Ausnahme der Spitze und der basalen Abschnitte. Herdförmige Schatten lassen sich nicht abgrenzen.

Wir verdanken die hier dargestellten 4 Röntgenbilder der Freundlichkeit von Herrn Dr. HINZ (Berlin) und Herrn Prof. CRAMER (Berlin). Es handelt sich um Kranke, die im Jahre 1934 in Berlin klinisch beobachtet wurden und bei denen FORTNER und PFAFFENBERG die diagnostischen Laboratoriumsuntersuchungen ausgeführt haben. Ehe wir aber das Röntgenbild dieser Fälle näher besprechen, wollen wir die von GUTZEIT, JOHANNSEN und STEHR entwickelten Anschauungen wiedergeben. Zweifellos hat das Lungenröntgenbild der Psittakose gewisse Eigentümlichkeiten, die es von denjenigen mit unspezifischen lobären oder Bronchopneumonien unterscheidet. GUTZEIT und JOHANNSEN äußern sich dazu: „Die Röntgenbilder bei der Psittacosis-Pneumonie zeigen im Gegensatz zu den unbedeutenden und uncharakteristischen, als Bronchitis anmutenden klinischen Symptomen ausgedehnte infiltrative Lungenprozesse, entweder in Form gleichmäßiger Verschattungen großer Lungenpartien einer Seite, oder oft in Form multilokulär in beiden Lungen gleichzeitig oder noch häufiger nacheinander entstehender

Verschattungen, die nur kleinere Lungenteile einnehmen. Die Struktur und die Abgrenzung dieser Schatten gegen die Umgebung hat etwas ungemein Charakteristisches, solange es nicht zu eitrigen Einschmelzungen der infiltrierten Lungenteile, wie bei schweren, zum Tode führenden Erkrankungen gekommen ist. Im Gegensatz zu konfluierenden bronchopneumonischen Lungenherden kommt es bei den Infiltrationen der Psittacosis im Stadium der Anschoppung und der Hepatisation fast niemals zu einem Hervortreten einzelner fleckförmiger

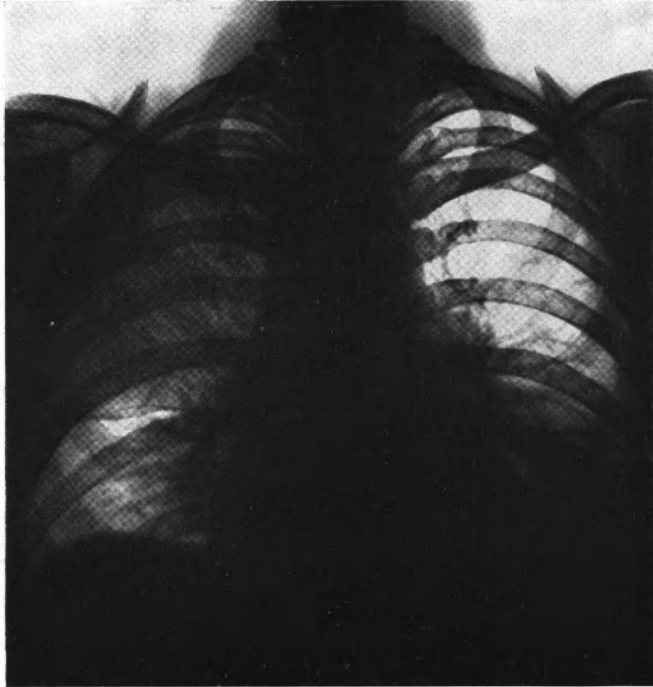


Abb. 7. Helene K., 40 Jahre. Ehefrau des Karl K. Aufnahme vom 10. 2. 34. 11. Krankheitstag. Teils diffuse, teils feinfleckige Verschattung des rechten Oberlappens, die an der Grenze zum Mittellappen in scharfer Linie abschneidet; derbe, streifig-fleckige Verschattung des rechten Unterfeldes; Interlobärseptum zwischen Ober- und Mittellappen tritt deutlich hervor. Etwa fingerbreite massive Verschattung im linken Unterlappen (kleiner Erguß); oberhalb davon handbreite diffuse Verschattung, durch die sich die Hilusunterlappenzeichnung erkennen läßt.

Verschattungsherde, die dann erst durch Konfluieren zu größeren Schattenbezirken zusammenwachsen; im Gegensatz zu Lappenpneumonien, die sich von einem zentralen Herd aus viel gleichmäßiger als die Bronchopneumonien ausbreiten, tritt bei den Infiltrationen der Psittacosis fast niemals eine Verstärkung der radiären Streifenzeichnung als Ausdruck einer vermehrten Lymph- und Blutgefäßfüllung der infiltrierten Lunge hervor. Vielmehr ist für die Papageienpest gerade die völlig gleichmäßige, ungemein feinkörnige Struktur der Verschattungsbezirke von großer diagnostischer Bedeutung. Ein feinststrukturloser Verschattungsschleier ohne herdförmige Einzelverdichtungen ist bei der beginnenden Infiltration über die noch sichtbare normale Lungenstruktur ausgebreitet, so daß die Differenzierbarkeit der letzteren abnimmt. Bei fortschreitender Verdichtung breitet sich der Schleier noch aus und verdeckt,

in der Mitte dichter werdend, die zunächst noch sichtbare Lungenstruktur so vollständig, daß eine Differenzierung derselben unmöglich ist. Immer ist es die Gleichmäßigkeit der Verschattung, die das Bild beherrscht, obwohl ihre Dichte und Undurchsichtigkeit weit hinter der von typischen, im Hepatisationsstadium befindlichen Lappenpneumonien zurücksteht. Ja, man gewinnt den Eindruck, daß trotz völliger Aufhebung der Lungenstruktur die Absorptionsgröße des infiltrierten Lungengewebes für Röntgenstrahlen kleiner als bei der Lappen-

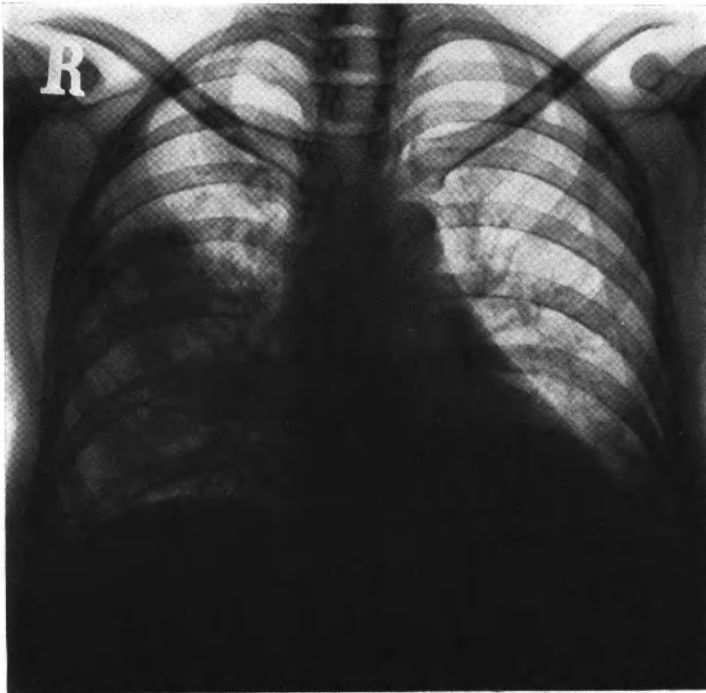


Abb. 8. Else Fr., 47 Jahre. Aufnahme vom 24. 3. 34. 13. Krankheitstag. Ausgedehnte überwiegend homogene, schleierförmige Verschattung des rechten Mittel- und Untergeschosses abwärts der 2. Rippe. Im rechten Mittelgeschoß hat die Verschattung zum Teil einen intensiveren Charakter. Geringe zartschleierige Verschattung auch der untersten Abschnitte des linken Untergeschosses.

pneumonie ist und die Transparenz des infiltrierten Lungengewebes bei der Psittacosis die der Lobärpneumonie überwiegt. Ob diese Transparenzunterschiede infiltrierter Lungenteile bei der Lappen- und bei der Psittacosis-Pneumonie in der Unterschiedlichkeit des Alveolarexsudates begründet liegen, das bei der Psittacosis fibrin- und zellenärmer als bei der croupösen Pneumonie ist, oder ob es sich lediglich um Differenzen in der Tiefenausdehnung der infiltrierten Lungenteile handelt, läßt sich nicht entscheiden. Die besprochene Gleichmäßigkeit und Strukturlosigkeit der Verschattung bei der Psittacosis-Pneumonie tritt am eindruckvollsten an den Randpartien der Infiltrate in Erscheinung. Hier lüftet sich der Schleier ganz allmählich und fast unmerklich, und geht ganz gleichmäßig in die normale Transparenz zeigenden lufthaltigen Lungenteile über.“ Freilich hat das Röntgenbild trotz der vielen Eigentümlichkeiten nur im Rahmen des gesamten krankhaften Geschehens Bedeutung;

aber innerhalb eines auch sonst typischen Symptomenkomplexes kommt ihm eine hohe Wichtigkeit zu (Abb. 6—9).

Mit Recht bezeichnet man die Psittakose als eine *sputumarme* Pneumonie. Von dieser Regel gibt es aber auch Ausnahmen. In einem nicht geringen Prozentsatz von Fällen fehlt vorübergehend oder dauernd Auswurf. Entsprechend ist auch der Hustenreiz nicht selten gering. Das Sputum ist meist spärlich, glasig-schleimig, gelegentlich mit Blutbeimengungen durchsetzt. Es gibt aber

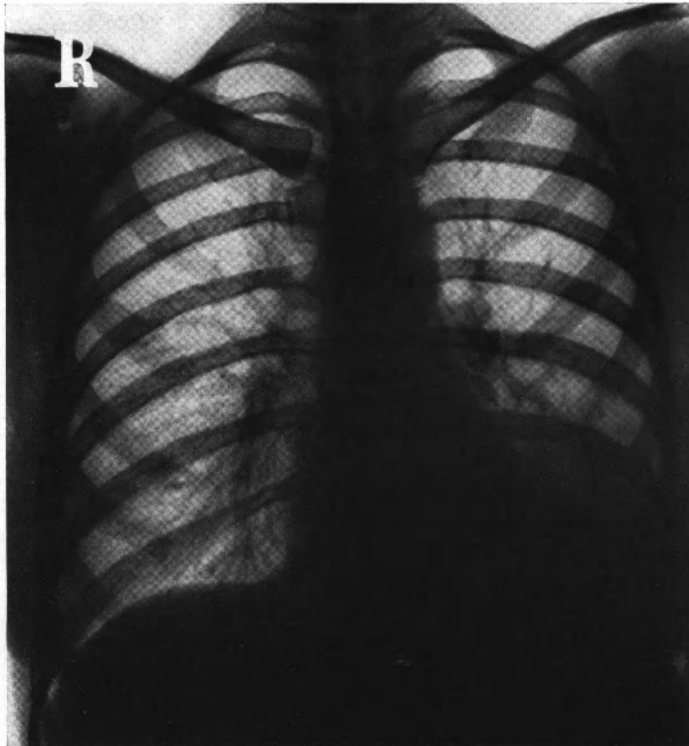


Abb. 9. Irmgard R., 25 Jahre (gest.). Aufnahme vom 24. 3. 34. 7. Krankheitstag. Intensive Verschattung im Bereich des linken Unterfeldes abwärts der 4. Rippe. Kein Erguß. Übrige Lungenfelder o. B. Im linken Hilus 2 große bogenförmig begrenzte Verschattungen (Hilusdrüenschwellung möglich).

zahlreiche Varianten. K. F. MEYER beschreibt von sich ein dunkelbraun blutiges Sputum (typisches Lungengewebe). Das Sputum der Laboratoriumsinfektion FORTNER war von Anbeginn an rostfarben und spärlich; seine Tagesmenge belief sich $2\frac{1}{2}$ Wochen auf etwa 5—15 ccm, in der Folgezeit nur noch auf 3—5 ccm eines rostfarbenen, glasigen, zähen, mit kleinen Fibringerinnseln untermischten Sputums, das hin und wieder auch vereinzelte Blutpünktchen enthielt. Der meist geringe Hustenreiz erklärt sich aus der seltenen Beteiligung der Pleura am pneumonischen Prozeß. Ist dagegen die Pleura mit einbegriffen, kann der Reiz heftig und quälend sein. In einem Fall sahen FORTNER und PFAFFENBERG ein die Rekonvaleszenz verzögerndes Pleuraempyem, in einem anderen einen begleitenden linksseitigen Rippenfellerguß. Aus dem Pleuraexsudat des 60jährigen Kranken konnte das Virus nachgewiesen werden. Es hängt vom

Allgemeinzustand, der Ausdehnung des Lungenprozesses und der Stabilität des Kreislaufs ab, ob sich eine Dyspnoe entwickelt oder nicht. Wir sahen sie in den von uns beobachteten Fällen stets als Folge einer toxischen Herzmuskelschwäche. Daß der Kreislauf in jedem Fall schwerer Psittakose gefährdet ist, geht auch aus dem fahl-cyanotischen Aussehen der Kranken, aus dem weichen, nicht selten dikroten Puls und der Hypotonie hervor. Da man jedoch auch immer das verschiedene Lebensalter der Erkrankten berücksichtigen muß, treten Symptome eines gefährdeten Kreislaufs namentlich bei älteren Menschen deutlicher in Erscheinung. Charakteristisch ist auch eine relative Pulsverlangsamung. Unter den *nervösen Symptomen* sind Benommenheit und Apathie am häufigsten. Von mehr oder weniger starken Depressionen werden die Kranken nicht nur während des Höhepunktes der Erkrankung, sondern noch bis weit in die Rekonvaleszenz hinein begleitet. Vielfach beherrscht die Patienten noch lange ein Gefühl starker körperlicher und geistiger Erschöpfung. HEGLER beschreibt heftige Verwirrungszustände mit Änderungen der psychischen Persönlichkeit und gelegentlicher Amnesie für die erste bis zweite Woche der Erkrankung. Reflexstörungen sind seltener nachweisbar; Sehnenhüpfen und Gesichtszuckungen werden gelegentlich beobachtet. Unter den *Verdauungsorganen* interessiert besonders das Verhalten von Leber und Milz, das ein wechselndes ist. Neben deutlichen vorübergehenden Vergrößerungen gibt es auch Fälle ohne eine solche Schwellung der Organe. HEGLER beschreibt dazu Obstipationen, Diarrhöen, sogar Erbssuppenstühle, die den Verdacht auf Typhus besonders nahelegten. Die *Nieren* sind klinisch gewöhnlich nicht am Krankheitsprozeß beteiligt. Häufig tritt lediglich eine febrile Albuminurie und eine positive Diazo- und Urobilinogen-Reaktion in Erscheinung. Die Untersuchung des *Blutes* liefert wichtige Anhaltspunkte zur Diagnose. Das rote Blutbild zeigt häufig eine zunehmende hypochrome Anämie, das weiße auf dem Höhepunkt der Erkrankung eine deutliche Leukopenie mit starker Polynukleose und Aneosinophilie. Mit Besserung des Zustandes geht eine Zunahme der Lymphocyten und das Wiederauftreten der Eosinophilen Hand in Hand. Zeichen einer toxischen Blutschädigung sind auch die im Protoplasma der Neutrophilen auftretenden DOEHLERSchen Einschlußkörperchen, von denen GROSS-HARDT berichtet, dessen klinischen Beobachtungen wir hier in der Hauptsache gefolgt sind. Die Senkungsgeschwindigkeit erreicht im Verlauf der Erkrankung sehr hohe Werte, die in der Rekonvaleszenz nur langsam abfallen. Sie ist schon in der ersten Woche stärker erhöht, als es beim Typhus abdominalis zu dieser Zeit der Fall ist (HEGLER).

Die **Krankheitsdauer** betrug nach den Beobachtungen von FORTNER und PFAFFENBERG durchschnittlich dreieinhalb Wochen. Die Rekonvaleszenz geht nur langsam vonstatten. Noch lange Zeit ist der Kreislauf labil. Gelegentlich kommt es zu Thrombosen.

Den **Fiebert Verlauf** zeigen 2 Kurven (Abb. 10 und 11). Die erstere verdanken wir der Freundlichkeit von Herrn Prof. K. F. MEYER. Sie stammt von einer Infektion durch Sittiche. Hier wie auf der zweiten Kurve (Laboratoriumsinfektion FORTNER) ist u. a. auch die Dauer der Virusausscheidung im Sputum bemerkenswert. Es gibt bisher über die wichtige Frage, wie lange beim Menschen Virus ausgeschieden bzw. beherbergt werden kann, nur wenige systematische Untersuchungen. Wir gehen auf das Technische des Virusnachweises an anderer

für die Schwere der menschlichen Erkrankung zu sein; offenbar nimmt die Aggressivität des Virus bei längerem Verweilen im Menschen ab. Virusträgertum über den Ablauf der Erkrankung hinaus ist bei Menschen bisher nicht beobachtet und wohl auch unwahrscheinlich. Auch die Erkrankung FORTNERS, bei der nach diesem Gesichtspunkt systematische Untersuchungen angestellt wurden, spricht in diesem Sinn. Wir lassen hier eine Übersicht folgen, die die Zahl der durch intraperitoneale Mäuseimpfung nachgewiesenen positiven Virusbefunde im Sputum veranschaulicht.

Tabelle 6. Psittakosevirusbefunde im Sputum FORTNER, durch intraperitoneale Mäuseimpfung nachgewiesen.

1. Krankheitstag		4. 12. 34.	+ positiv, — negativ.
<i>Sputum</i>			
6. 12. 34	+		
7. 12. 34	+	(Blut —)	
8. 12. 34	+		
10. 12. 34	+	(Urin —)	
11. 12. 34	}	Die geimpften Mäuse sind an Pneumokokkeninfektion vor-	zeitig gestorben.
12. 12. 34			
13. 12. 34			
14. 12. 34	+		
15. 12. 34	+		
16. 12. 34	+		
17. 12. 34	+		
18. 12. 34	+		
19. 12. 34		Die geimpften Mäuse sind an Pneumokokkeninfektion vor-	zeitig gestorben.
20. 12. 34	+		
23. 12. 34	—		
27. 12. 34	+		
29. 12. 34	+		

In weiteren 19 Sputumproben (bis zum 4. 2. 35) wurde das Virus nicht mehr gefunden (13mal) bzw. es starben die geimpften Mäuse vorzeitig (6mal).

Die **Differentialdiagnose** hat besonders Typhus, Grippe, anderweitige Bronchopneumonien und croupöse Pneumonien auszuschließen. Während die Typhus- und Paratyphusgruppe durch die negativen serologischen und bakteriologischen Resultate ausfällt, kann die Grippe durch den stärkeren Hustenreiz, die größere Sputummenge, durch die Häufigkeit von Komplikationen im Bereich der Atemungswege erkannt werden. Einfache Bronchopneumonien machen selten das Bild einer so schweren Intoxikation, wie wir es bei der Psittakose sehen. Am beweisendsten ist freilich immer der epidemiologische Nachweis von menschlichen Erkrankungen im Zusammenhang mit Wellensittichen oder Papageien.

Eine spezifische **Therapie** ist bisher noch nicht möglich gewesen. HEGLER lobt die Anwendung von Rekonvaleszentenserum besonders in den Fällen, wo cerebrale Symptome vorliegen und gibt es, evtl. wiederholt, in Mengen von 50—100 ccm intraglutaal.

Es ist schwer, den objektiven Wert der Rekonvaleszentenserumtherapie zu beurteilen. Dazu ist vor allem Bereitstellung ausreichender Serummengen und ihre breitere Anwendung in geeigneten Fällen nötig. FORTNER und PFAFFENBERG hatten mit der Sammlung im Institut „Robert Koch“ begonnen. Bisher sind jedenfalls die gewonnenen Erfahrungen zu gering, um sich ein endgültiges

Urteil bilden zu können. Es versteht sich von selbst, daß eine energische unspezifische Therapie, insbesondere die Stützung des Kreislaufs einzusetzen hat.

Die **Prognose** hängt von vielerlei Faktoren ab, die für jede schwere Infektionskrankheit gelten. Sie ist namentlich im mittleren und höheren Lebensalter mit großer Zurückhaltung zu stellen, und läßt sich vielfach überhaupt nicht einmal annähernd richtig bestimmen. Aus der amerikanischen Literatur liegen Beobachtungen vor, die unerwartete Todesfälle bei körperlich bestens disponierten Menschen und lange sich hinziehende Erkrankungen bei primär körperlich schwächlichen Kranken schildern. Die Konstitution spielt die ausschlaggebende Rolle. Zur Prophylaxe vgl. Kap. XI.

2. Pathologische Anatomie.

Die von ELKELES in seiner Zusammenfassung vorgetragenen Anschauungen über die Gesamtheit der pathologisch-anatomischen Veränderungen bestehen im wesentlichen auch heute noch zu recht. Die zahlreichen bisher veröffentlichten Sektionsbefunde, die LILLIE 1933 in einer die Veränderungen bei Mensch und Tier umfassenden Monographie zusammengestellt hat, ergeben kein vollkommen einheitliches Bild. Das mag zum Teil an methodischen Schwierigkeiten, zum Teil an dem von Fall zu Fall verschiedenen Zeitpunkt der Untersuchung, an dem Auftreten von Komplikationen u. a. m. liegen. Es ist auch weniger der jeweilige pathologische Einzelbefund, der charakteristisch wäre, als vielmehr die Gesamtheit der Veränderungen, besonders der Lunge.

Wir folgen hier im wesentlichen LILLIE, der die pathologisch-anatomischen Sektionsbefunde von 52 Psittakosefällen (Literaturstudien und eigene Beobachtungen) verarbeitet hat.

Herz. Dilatation besonders des rechten Ventrikels wird von einer ganzen Reihe Autoren beschrieben (RITTER, OST, GASTOU, HAEDKE, GUENTHER, HERDERSCHÉE, SCHOLTE, GIESE, BORTZ und GREEN, MEYER). Auf die Blässe und trübe Schwellung des Myokards ist wiederholt hingewiesen worden (GASTOU, MARCKS, HERDERSCHÉE, SCHOLTE, HUTCHINSON, ROWLANDS und SIMPSON). Braune Verfärbung des Herzmuskels heben HAEDKE, HEGLER, HERDERSCHÉE hervor, FISH und HELSBY, POLAYES und LEDERER weisen auf Schwellung und Hypertrophie hin. MARCKS beschreibt subendokardiale Blutungen. Mikroskopisch finden sich Fragmentation und mäßige granuläre Degeneration der Muskelfasern (PETERSON, SPALDING, WILDMAN, BORTZ und GREEN, MACLACHLAN, PERMAR und ROGERS).

Blutgefäße. Nach ARMSTRONG ist die Phlebitis eine der häufigsten Komplikationen bei Psittakose. RITTER beschreibt eine solche in der linken Vena saphena, WOHLWILL eine bilaterale Thrombose der Vena iliaca externa, RUSSEL und FISH der linken Vena femoralis und Aorta. POLAYES und LEDERER berichten von einem nicht adhärennten, kokkenhaltigen Plättchentrombus der rechten Vena iliaca. Gemischte Thromben fand SCHOLTE in 2 Fällen in den Sagittalsinus. BRATTON sah eine Thrombose der Pulmonalarterie, DUNN beschreibt dasselbe bei einem gleichzeitig bestehenden Thrombus im rechten Ventrikel. Arteriosklerotische Veränderungen sind von vielen Autoren angegeben.

Pharynx, Larynx und Trachea. Das Vorhandensein einer Tracheobronchitis beschreiben EHRMANN, HEGLER, GUENTHER, GIESE, POLAYES und LEDERER. SCHOLTE erwähnt zart-graue, der Schleimhaut adhärennte Pseudo-

membranen, die in einem Fall (HERDERSCHÉE) auf die Unterseite der Epiglottis, in einem anderen auf Larynx und Trachea ausgedehnt waren. Histologische Untersuchungen stammen von SCHOLTE, POLAYES und LEDERER. Fleckweise ist die Schleimhaut von ihrer schützenden Epithelschicht entblößt, deren Unterschicht fibrinoide Veränderungen zeigt. Hyperämie und Infiltrationen der Mucosa durch Leukocyten und Lymphocyten beherrschen das Bild. In der Submucosa fallen Hämorrhagien, Ödem und Infiltration mit großen und kleinen mononukleären Zellen, Plasmazellen und polymorphkernigen Leukocyten auf. Unter der Infiltrationszone erscheint eine Fibrinschicht.

Lungen. Es gibt fast keine menschliche Psittakoseerkrankung ohne Pneumonie. Der entzündliche Lungenprozeß hat in allen Fällen lobulären Charakter. Selbst da, wo er lobär zu sein scheint, deckt die genauere Untersuchung doch inmitten infiltrierter Bezirke luft- oder serumhaltige Alveolengruppen auf. Das Nebeneinander verschiedenster Entzündungstypen, wie man es in dieser Weise bei keiner anderen Pneumonieform findet, ist das besondere Merkmal der Psittakose-Lungenentzündung. Makroskopisch finden sich meist Verdichtungsherde mit braun-rötlicher Schnittfläche, kleinere und größere oft konfluierende Herde, die in den verschiedensten Variationen alle Stadien von der Anschoppung bis zur grauen Hepatisation zeigen (HEGLER). Histologisch fällt zunächst die verschiedene Beschaffenheit des Alveolarinhaltes auf. Neben Alveolen, die nur Serum enthalten, finden sich andere, die daneben noch Erythrocyten haben, in wieder anderen sind außerdem noch Leukocyten, Alveolarepithelien, Makrophagen und Fibrin in buntem Durcheinander vorhanden. Lymphocyten, Plasmazellen, Fragmente oder Gruppen geschwollener und zum Teil fettig degenerierter Alveolarepithelien vervollständigen das Bild. In manchen Fällen sind die Septen anämisch und im übrigen unverändert, in anderen blutreich, ödematös und infiltriert mit Lymphocyten, Makrophagen, Mastzellen und zuweilen auch mit polymorphkernigen Leukocyten. In ungefähr der Hälfte der beobachteten Fälle fand sich, wie LILLIE hervorhebt, eine interstitielle Zellinfiltration. Dabei läßt sich die Herkunft der im Exsudat erscheinenden großen runden Zellen nicht immer festlegen. Färberische Unterschiede sprechen dafür, daß sowohl abgestoßene Alveolarepithelien wie große Makrophagen vorhanden sind. Beide Zellarten phagozytieren die L.C.L.-Körperchen¹; eine Parallele findet sich in der Phagozytose der L.C.L.-Körperchen durch die Gallengangs- und Nierenepithelien bei Papageien. Es ist schwer, beim Menschen einen dynamischen Einblick in den Ablauf der Psittakose-Pneumonie zu gewinnen. Das liegt nicht allein an der relativ geringen Zahl der bisher vorliegenden Befunde, sondern auch an der Schwierigkeit, das Alter eines pneumonischen Prozesses anzugeben, der ja in seinen Anfangsstadien vielfach nicht bemerkbar wird. Es scheint aber, daß Fibrin, Erythrocyten, polymorphkernige Leukocyten und epitheliale Zellen in späteren Stadien der Entzündung zurücktreten und durch große runde, mononukleäre Zellen ersetzt werden. Polymorphkernige Leukocyten sind aber bei Einschmelzungen reichlich nachweisbar. Genauere, auch röntgenologische Untersuchung eines Falles durch SPALDING, WILDMAN und LILLIE konnte die Kenntnis der Histiogenese der Psittakose-Pneumonie weiter vertiefen. Hier konnte am Beispiel nacheinander erkrankter Lungenlappen gezeigt werden, wie das anfangs bestehende Exsudat mit seinen verschiedenen Zell-

¹ LEVINTHAL-COLES-LILLIE-Körperchen.

bestandteilen allmählich durch große mononukleäre Phagocyten und epitheliale Zellen ersetzt wird. Eine Mitbeteiligung der Pleura ist selten und an Bedeutung gering. Die Beobachtungen von RIVERS und BERRY an Affen-Psittakose-Pneumonien (experimentelle Infektion), die einen guten Einblick in den Ablauf pathologisch-anatomischer Veränderungen geben, seien hier nur erwähnt. Sie sind im Kapitel V dargestellt.

Seröse Membranen. Kleine pleurale Hämorrhagien sind in 12 von 52 Fällen beschrieben (RITTER, HAEDTKE, McCLINTOCK, THOMSON und HILLIER, WILSON, HERDERSCHËE, HORDER und GOW, HUTCHINSON, ROWLANDS und SIMPSON, BORTZ und GREEN). Gewöhnlich sind sie beschränkt auf die viscerale bzw. parietale Pleura.

McCLINTOCK und SCHOLTE fanden einmal ein hämorrhagisches Pleura-exsudat, GROSS-HARDT bei einem 60jährigen Mann ein gelblich-seröses Pleura-exsudat. Trübung der Pleura über pneumonischen Prozessen beobachteten MALENCHINI und GIESE. Von manchen Autoren werden geringfügige, circumscripte fibrinöse Auflagerungen der visceralen Pleura beschrieben. Ausgedehnte fibrinöse Pleuritiden beschreiben HAEDTKE, McCLINTOCK, EHRMANN, HORDER, GOW; vereinzelt kam es zu serösen Exsudaten, in einem Fall von RITTER sogar zu einer rechtsseitigen eitrig-fibrinösen Pleuritis. In etwa 30% der Fälle scheint es zu Pleuritiden verschiedenen Umfangs zu kommen. Perikardiale Hämorrhagien beschreiben RITTER, MALENCHINI, HAEDTKE und McCLINTOCK, selten findet sich ein Hydroperikard oder eine serofibrinöse Perikarditis. Peritoneale Petechien erwähnen BORTZ und GREEN.

Lymphdrüsen. Über vereiterte Lymphdrüsen an der Seite der stärkeren Lungenveränderungen berichtet RITTER; in einigen anderen Fällen werden vergrößerte, graue oder graurote, weiche bzw. ödematöse Lymphdrüenschwellungen beschrieben. WOHLWILL erwähnt eine markige Schwellung der Hilus-, Mediastinal- und Halslymphknoten. Hämorrhagische Schwellungen der paratrachealen Lymphdrüsen fand WALKHOFF. Dazu gesellen sich mit großer Mannigfaltigkeit all die anderen Schädigungen, die namentlich die paratrachealen und peribronchialen Lymphdrüsen im Laufe der Zeit erleiden müssen. Ebenso mannigfaltig ist das Ergebnis histologischer Studien. Es scheint zu einer starken Reaktion der Sinus-Reticuloendothelien zu kommen, die sich in Schwellung, Vakuolisierung, verstärkter phagocytärer Aktivität und Desquamation äußert (HEGLER, SIEGMUND, KRUMEICH, RUSSEL). Makrophagen sammeln sich in den Sinus an (PETERSON, SPALDING, WILDMAN), die schließlich der Nekrose unterliegen.

Milz. Meist ist sie mäßig vergrößert und schwerer. Sie pflegt im Stadium der roten Hepatisation der Lungen am größten zu sein. Es besteht aber keine feste Beziehung zwischen Milzgröße und Umfang des pneumonischen Prozesses. Die Milz ist gewöhnlich weich und zerfließlich, seltener brüchig. Die Farbe ist rot in verschiedenen Abtönungen und spielt manchmal ins Bläuliche, zuweilen aber auch ins Graue hinüber. Die Follikelzeichnung ist undeutlich. Histologisch finden sich in erster Linie Hyperämien, Lymphoidzelleninfiltration und eine Vermehrung der fixen und freien Phagocyten in der Pulpa. In wenigen Fällen war eine Erythrophagie festzustellen. In einigen Fällen gelang der direkte Nachweis von L.C.L.-Körperchen. Die Milzfollikel zeigten keine deutlichen Veränderungen.

Knochenmark. Hier liegen nur einige Untersuchungen mit auseinandergehenden Resultaten vor. LILLIE fand in einem Fall das Rippenmark sehr zellreich, fettig infiltriert, Megakaryocyten, neutrophile und eosinophile Myelocyten, wenige Normoblasten, Leukocyten und große Promyeloxyten enthaltend. Die eosinophile Reaktion scheint erst gegen Ende der zweiten Woche einzutreten.

Magendarmkanal. POLAYES und LEDERER beschreiben eine Schwellung der Oesophagusschleimhaut, deren mikroskopische Untersuchung eine Hyperämie und Infiltration der Submucosa mit großen mononukleären Zellen und Plasmazellen ergab. In der Magenschleimhaut sind Hämorrhagien, kleine Ulcera durch HEGLER, GUENTHER, OBERNDORFER, HUTCHINSON, ROWLANDS, SIMPSON, POLAYES und LEDERER beobachtet worden. In anderen Fällen fanden sich keine besonderen Magenveränderungen. EHRMANN beschreibt Rötung der Intestinalschleimhaut, GUENTHER eine katarrhalische Gastroenteritis. Wiederholt wird auf Schwellung der Lymphfollikel und PEYERSchen Plaques hingewiesen. POLAYES und LEDERER berichten von multiplen Hämorrhagien in die Schleimhaut des Dünn- und Dickdarms mit Hyperämie und herdförmigen Ansammlungen großer mononukleärer Zellen.

Leber. Die Leber zeigt makroskopisch bis auf eine Hyperämie, Schwellung und parenchymatöse Degeneration keinen besonders bemerkenswerten Befund. Gelegentlich finden sich auch fettige Parenchymveränderungen. Es kommt in einem Drittel aller Fälle zu herdförmigen Koagulationsnekrosen, selten zu Granulomen, die sich unregelmäßig über das Lebergewebe verteilen. Träger der Reaktion auf den Infekt sind zunächst die KUPFFERSchen Sternzellen, die einer Schwellung und Vakuolisierung unterliegen und eine erhöhte phagocytäre Aktivität zeigen. Granulomatöse Herde, wie sie von LILLIE, ELKELES, BARROS und SCHNEIDER bei Papageien beschrieben sind, wurden nur einmal beim Menschen beobachtet. Aber gerade dieser Befund, den RIVERS und BERRY auch bei Mäusen und Meerschweinchen erhoben, stellt Beziehungen zur Psittakose der Vögel und Säugetiere her. Es ist durchaus anzunehmen, daß er sich auch beim Menschen häufiger finden lassen wird, wenn man genügend zahlreiche Schnitte durchsieht; die Verteilung der Granulome ist nicht gleichmäßig.

Nebennieren. HERDERSCHÊE, HUTCHINSON, ROWLANDS und SIMPSON berichten von zentraler Nekrose und Erweichung. Andere Autoren konnten keinen abnormen makroskopischen Befund erheben. An histologischen Befunden teilen POLAYES und LEDERER Parenchymdegenerationen und Hyperämie des Markes mit. LILLIE, PETERSON, WILDMAN weisen auf zahlreiche herdförmige Nekrosen in der Rinde mit hydropischer Degeneration und Schwellung der Fasciculataepithelien hin.

Nieren. Die makroskopischen Veränderungen bestehen in erster Linie in Hyperämie und verschiedenen Graden parenchymatöser Degeneration. Das histologische Bild entspricht dem makroskopischen, soweit Befunde vorliegen. Schwellung und granuläre Degeneration der Tubuli contorti stehen im Vordergrund (MALENCHINI, McCLINTOCK, SIEGMUND, THOMSON und HILLIER, SCHOLTE, GIESE, PETERSON, SPALDING und WILDMAN, BORTZ und GREEN, POLAYES und LEDERER, WARFIELD, LILLIE). Albuminöses Exsudat, hyaline oder granuliertes Zylinder in den Tubuli sind von MALENCHINI, SIEGMUND, PETERSON, SPALDING und WILDMAN, BORTZ und GREEN und LILLIE gefunden worden. An weiteren

Veränderungen seien ein intertubuläres Ödem (GIESE), Schwellung der Glomerulusendothelien (SIEGMUND), Verdickung der Capillarwandungen und gelegentlich hyaline Capillareinschlüsse (LILLIE) erwähnt.

Im *Pankreas* fanden sich keine besonderen Veränderungen.

Die *Prostata* zeigt gleichfalls keinen auffallenden krankhaften Befund.

Uterus, Tuben und Ovarien sind im wesentlichen unverändert gefunden.

Harnblase. EHRMANN beschreibt in einem Fall eine diffuse, HERDERSCHÉE eine herdförmige Rötung der Schleimhaut.

Thyreoides und *Thymus* ohne eindeutige Veränderungen.

Muskulatur. Über wachsförmige Degeneration und Hämorrhagien in den *M. rectus abdominis* berichten WAGNER, HAEDTKE, EHRMANN, HEGLER, SIEGMUND, OBERNDORFER und SCHOLTE. HEGLER, HUTCHINSON, ROWLANDS und SIMPSON beschreiben Hämorrhagien in den *M. glutaeus*. Auch mikroskopisch wurden wiederholt wachsförmige Degenerationen mit interstitieller Fibrinexsudation sichergestellt.

Haut. RITTER und GASTOU beschreiben subcutane Hämorrhagien und Ekchymosen.

Zentralnervensystem. Die wichtigsten Veränderungen bestehen in meningealer und cerebraler Hyperämie und in perivascularären Hämorrhagien in Gehirn und Rückenmark.

IV. Die Psittakose der Papageivögel.

1. Epidemiologie und Symptomatologie der Papageivögel und anderen spontan empfänglichen Vögel.

Einer der wesentlichsten Fortschritte der Psittakoseforschung seit 1931 ist die Erkenntnis, daß es neben den Papageien im eigentlichen Sinn noch eine ganze Reihe anderer teils mit diesen verwandter, teils nicht verwandter Vögel gibt, die spontan oder experimentell an Psittakose erkranken oder Träger des Virus sein können. In der Arbeit von ELKELES und BARROS ist noch so gut wie ausschließlich von Papageien als Überträgern die Rede. Die Entwicklung der letzten Jahre hat aber gezeigt, daß diesen in der Verbreitung des Virus und in der Übertragung auf den Menschen wenigstens für europäische und amerikanische Verhältnisse eine durchaus untergeordnete Rolle zukommt, nicht zuletzt deswegen, weil ja alle an der Papageienkrankheit interessierten Ländern schon frühzeitig nach der Pandemie von 1929/30 Einfuhrverbote für Papageienvögel erlassen hatten. Man hätte erwarten können, damit dem Auftreten weiterer Erkrankungen wirksam vorgebeugt zu haben. Da aber trotzdem allerorten kleinere und größere Epidemien auch weiterhin auftraten, kam die Forschung dazu, nach den neuen Quellen der Infektion zu suchen. K. F. MEYER und B. EDDIE waren die ersten, die zu Beginn des Jahres 1932 das Psittakosevirus bei einheimischen kalifornischen Sittichen (*Melopsittacus undulatus*) durch Laboratoriumsversuche nachweisen konnten. Allerdings hatte GORDON bereits 1931 das Psittakosevirus in der Milz eines aus den Londoner zoologischen Gärten stammenden Sittichs nachgewiesen. Seine Mitteilung blieb aber solange unbeachtet, bis K. F. MEYER und B. EDDIE durch systematische Untersuchungen die weite Verbreitung des Erregers der Psittakose unter den kalifornischen Sittichen fanden. Das forderte nicht nur zu einer

genauen Überwachung aller Vogelzüchtereien und -handlungen, sondern auch zu einer genauen Untersuchung der kranken und besonders auch äußerlich gesunden Wellensittiche auf. Ihre Organe, in erster Linie Leber und Milz, wurden mittels intraperitonealer Einspritzung auf weiße Mäuse auf das Vorhandensein des Virus geprüft.

Die *klinischen Erscheinungen* der psittakosekranken Vögel sind recht uncharakteristisch; darüber sind sich alle Autoren einig. Es wird beschrieben: Freßlust, struppiges Gefieder, allgemeine Schwäche, Durchfall, Atrophie der Brustmuskulatur, erschwerte Atmung infolge Verstopfung der Nasenöffnung durch Schleim, Beschmutzung der Schwanzfedern infolge des Durchfalls usw. Fast nie sind dagegen Lungenerscheinungen bekannt geworden. Die Unähnlichkeit im klinischen und im anatomischen Bild bei Menschen und bei Vögeln ist wohl ein Hauptgrund, daß bis vor kurzem noch manche Ärzte und Tierärzte die ganze Papageienkrankheit als recht problematisch ansahen. Dazu kommt, daß die Erkrankungen beim Vogel und bei dessen Besitzer zeitlich oft weit auseinander liegen. Die beschuldigten Vögel machen vielfach einen äußerlich recht gesunden Eindruck, wenn ihr Besitzer schwer erkrankt ist. Darum kommt es auf die Sektion und Laboratoriumsuntersuchung an, auf die im Kapitel VII näher einzugehen ist. Gerade die Beobachtung, daß die Mehrzahl der untersuchten Tiere dem Anschein nach gesund und wohlgenährt war und trotzdem als gefährliche Überträger in Betracht kommen sollte, machte nicht nur eine Umstellung der wissenschaftlichen Forschung, sondern auch der Bekämpfungsformen notwendig, an der die Öffentlichkeit auf das lebhafteste interessiert war. Es waren namentlich die am Vogelhandel wirtschaftlich interessierten Kreise, die sich erbittert gegen die aus den neuen Beobachtungen folgenden Konsequenzen zu wehren suchten. Wir werden auf die Entwicklung der gesetzlichen Bekämpfung im Kapitel XI näher eingehen. K. F. MEYER und B. EDDIE waren übrigens auch die ersten, welche die von den scheinbar gesunden Sittichen ausgehende Krankheit als identisch mit der Erkrankung erkannten, welche 1929/30 durch eingeführte Papageien hervorgerufen wurde. Bereits 1931 wurden auch in Deutschland und England Fälle von Papageienkrankheit bekannt, die durch einheimische Sittiche hervorgerufen worden waren. Die umfassendsten Untersuchungen über latente Infektion von Sittichen liegen von K. F. MEYER und B. EDDIE vor. Schon 1933 stellten sie fest, daß von 66 Vogelzuchtanstalten 44—66% latent infiziert waren. Ihre Untersuchungen umfaßten damals bereits über 1900 Vögel, fast ausschließlich äußerlich gesunde Tiere. Die Zahl der bis jetzt von K. F. MEYER untersuchten Sittiche beträgt nach einer persönlichen Mitteilung etwa 10000. Es sei an dieser Stelle vorweggenommen, daß die Psittakoseinfektion nur dann als erwiesen betrachtet wurde, wenn die aeroben und anaeroben Kulturen steril blieben, der anatomische Befund typisch war, und die Elementarkörperchen (LEVINTHAL-COLES-LILLIESche Körperchen) feststellbar und Passageversuche erfolgreich waren (K. F. MEYER). Es ist bemerkenswert, daß die meisten Sittiche von ihren Besitzern als gesund bezeichnet worden waren. Sicherlich ist die Psittakose bei den Vögeln vielfach eine überaus chronische Krankheit; der Erreger wurde in einer großen Anzahl auch gut gehaltener Vogelzuchtanstalten nachgewiesen. Der Prozentsatz virustragender Vögel kann dabei sehr schwanken. K. F. MEYER und B. EDDIE fanden in einzelnen Vogelzüchtereien Schwankungen zwischen 10 und 90%.

L.C.L.-Körperchen finden sich bei infizierten Tieren fast regelmäßig in Leber und Milz, wie der diagnostische Tierversuch zeigt, und werden von einem gewissen Prozentsatz der Tiere durch den Nasenschleim, durch Kot und wahrscheinlich auch durch den Urin nach außen abgegeben. FORTNER und PFAFFENBERG waren die ersten, die die enzootische Infektion der in Deutschland gezüchteten Wellensittiche mit dem Psittakosevirus im Jahre 1934 anlässlich des gehäuften Wiederauftretens der Erkrankungen feststellen konnten.

Diese Befunde zeigten die weite Verbreitung des Psittakosevirus in den Berliner Vogelbeständen. Ebenso haben wir mit der Verbreitung des Virus durch ganz Deutschland zu rechnen. Fortgesetzt können durch den einheimischen Wellensittichhandel neue Bestände infiziert und damit neue Erkrankungen gesetzt werden. FORTNER und PFAFFENBERG konnten einmal folgende Beobachtung machen: Es hatte sich herausgestellt, daß einige virus-haltige Berliner Vogelhandlungen, von denen menschliche Erkrankungen ausgegangen waren, ihre Vogelbestände von einer großen Züchterei außerhalb Berlins zu ergänzen pflegten. Die Lokalinspektion ergab einen Betrieb mit einer Reihe hygienisch einwandfreier Volieren, in denen insgesamt etwa 1000 Wellensittiche gehalten wurden. Das Untersuchungsergebnis veranschaulicht Tabelle 7.

Tabelle 7. 49 Sittiche der Züchterei Schü.

Käfig	Zahl der Sittiche	Zahl der i. p. geimpften Mäuse	Ergebnis		
			Maus a	Maus b	Maus c
Voliere 1. . . .	8	3	(†) ₄	† ₆	(†) ₉
	1	3	(†) ₅	(†) ₈	(†) ₈
	6	3	(†) ₆	† ₇	(†) ₈
„ 2. . . .	1	3	(†) ₇	† ₉	† ₁₇
	3	3	nicht erkrankt	nicht erkrankt	nicht erkrankt
„ 3. . . .	5	3	† ₆	(†) ₆	† ₈
	5	3	(†) ₆	(†) ₈	(†) ₈
	5	3	† ₈	† ₈	(†) ₁₀
Verkaufsraum. .	5	3	nicht erkrankt	nicht erkrankt	nicht erkrankt
	5	3	erkrankt	erkrankt	erkrankt
	5	3	(†) ₇	† ₁₂	† ₁₆
	49	33			

Erklärung: z. B. †₆ = gestorben nach 6 Tagen, (†)₄ = krank oder sterbend getötet nach 4 Tagen; Krankheit bzw. Tod an Psittakose durch den Sektionsbefund und durch den Befund von LEVINTHAL-Körperchen nachgewiesen. Die nicht erkrankten Mäuse erwiesen sich bei der Weiterimpfung ihrer Milzen nicht als Virusträger.

Dieses Beispiel einer Bestandsuntersuchung zeigt zugleich, daß die hygienische Tierhaltung kein geeignetes Mittel ist, Einzelinfektionen von Vögeln und Seuchen zu verhindern, wie in älteren Beobachtungen (HAMEL u. a.) zum Ausdruck gebracht wird. Es ist daher auch nicht mehr nötig, all die zahlreichen Vorschläge und Maßnahmen im einzelnen zu besprechen, die unter dem Gesichtspunkt, eine wirksame Prophylaxe zu schaffen, für den Transport, die Wartung und Haltung von Papageienvögel geschaffen worden sind. Ihre Beachtung ist zwar für die Vogelpflege an sich von Bedeutung, aber weniger für die Epidemiologie der Psittakose. K. F. MEYER und B. EDDIE sind es gewesen, die darauf hingewiesen haben, daß das Erscheinungsbild der Psittakose bei den in einer

Zucht vorhandenen Vögeln sehr verschieden sein kann. Es muß mit folgenden Möglichkeiten gerechnet werden:

1. typische Psittakosefälle,
2. atypische und
3. Fälle mit latenten Infektionen, bei denen wieder unterschieden werden können: a) „geschlossene“ und b) „offene“ (Virusstreuer durch Nase und Kloake), dazu kommen:
4. immune und nichtinfizierte und
5. empfängliche, nichtinfizierte.

Die zur ersten Gruppe gehörenden Vögel sind an Zahl ziemlich gering; meist handelt es sich um junge Tiere, die einer Psittakoseinfektion und -erkrankung eher als ausgewachsene Vögel unterliegen. Zwischen der 2. und 3. Gruppe gibt es vielfache Übergänge. Wir haben auch mit dem ständigen Übergang geschlossener in offene Keimträger und umgekehrt zu rechnen, dürfen aber annehmen, daß die geschlossenen Keimträger an Zahl bedeutend überwiegen. Es wäre sonst die relativ niedrige Ziffer der beobachteten menschlichen Infektionen bei der weiten Verbreitung des Virus unter den Vögeln nicht zu verstehen. Daß diese Verhältnisse aber nicht die einzige Ursache der beschränkten Zahl von Erkrankungsfällen sind, wird am Beispiel der latenten Psittakoseinfektionen australischer Papageienvögel noch näher ausgeführt werden. Expositionsversuche mit Reisivögeln von K. F. MEYER und B. EDDIE haben gezeigt, daß Virus ausscheidende Sittiche innerhalb von 30—50 Tagen zu geschlossenen Virusträgern werden können. Die Latenz hängt von der Empfänglichkeit der Vögel und einem Zeitfaktor ab. Es ist auffällig, daß sich in einer Gruppe von Sittichen neben empfänglichen, nichtinfizierten Tieren auch immune, nichtinfizierbare Vögel finden können, wie von K. F. MEYER und B. EDDIE angestellte Infektionsversuche ergaben. So wurden beispielsweise 6 ältere Vögel, die mit einem starken Virus infiziert waren, am 4. Tag getötet; nur bei 4 von diesen konnte Virus nachgewiesen werden. Eine Erklärung für diese Resistenz wissen wir nicht; ob sie die Folge einer stillen Infektion oder Ausdruck einer „Erwachsenenimmunität“ ist, bleibt einstweilen unbeantwortet. Neutralisierende Antikörper ließen sich jedenfalls nicht nachweisen. Die Beobachtungen über latente Infektion von Wellensittichen hatten Anlaß zu einer systematischen Untersuchung der spontanen oder experimentellen Empfänglichkeit der verschiedensten Vogelarten gegeben. Eine von K. F. MEYER stammende Zusammenstellung gibt darüber Auskunft.

Tabelle 8.

Ordnung *Galli* (Hühnervögel):

Gallus gallus L. (Haushuhn).

Ordnung *Psittaci* (Papageien):

Amazona aestiva L. (Blaustirnamazone),

Poicephalus senegalus (verschiedene Senegalpapageien, Mohrenkopfsittiche),

Graydidasculus brachyurus (TEMMINGK und KUHLE, kurzschwänziger Papagei),

andere kubanische, mexikanische und Panamaarten,

Psittacula conspiculata (LAFRESNAYE, Sperlingspapagei),

Psittacula spengeli (HARTLAUB, Sperlingspapagei),

Conurus solstitialis (Conuren),

Eupsittula canicularis L. (Keilschwanzsittiche),

Eupsittula cacorum (Keilschwanzsittiche),
 Eupsittula pertinax aeruginosus L. (Keilschwanzsittiche),
 Melopsittacus undulatus (Wellensittich),
 Psittacula torquata (indischer Sittich),
 Neophema chrysoogastra (LATHAM, Goldbauchsittiche),
 Myiopsitta monachus (BODDAERT, Mönchsittiche),
 Leptolophus hollandicus (KERR, Kakadu),
 Brotogeris jugularis (MUELLER, Schmalschnabelsittiche).

Ordnung *Passeres* (Finken):

Familie Ploceidae (Webervögel),
 Spermestinae (Webefinken),
 Padda oryzivora L. (Reisvogel),
 Familie Fringillidae (Finken),
 Serinus canaria (Kanarienvogel),
 Carduelis spinus L. (Zeisig),
 Hänflinge,
 Amadina fasciata (Halsbandfink),
 Pyrrhula vulgaris (Gimpel),
 Cyanopiza ciris (Fink),
 Uroloncha acuticauda (Bengalesen),
 Cardinalis cardinalis L. (Kardinal),
 Familie Timaliidae (Sonnenvögel),
 Liothrix lutea (Golddrosselameise),
 Familie Turdidae (Drossel).

Die Fülle der empfänglichen Vogelarten ist um so überraschender, als sich dabei auch Nichtpapageienvögel finden. Die Aufstellung hat einen vorläufigen Charakter. Es ist anzunehmen, daß durch weitere Beobachtungen die Liste der empfänglichen Vögel noch vergrößert wird. Daß z. B. Kanarienvögel Ursache menschlicher Psittakoseerkrankungen sein können, haben u. a. ROUBAKINE, STURDEE und SCOTT und ARMSTRONG berichtet. K. F. MEYER hat 1932 in Kalifornien gleichfalls 2 Erkrankungsfälle beobachten können, die auf infizierte Kanarienvögel zurückzuführen waren. Kürzlich hat GERLACH in einer Wiener Kanarienvogel-Züchtereier eine Masseninfektion von Kanarienvögeln sicher feststellen können. Dem Besitzer waren seit Mitte Dezember 1935 22 Kanarienvögel in rascher Aufeinanderfolge zugrunde gegangen. Er überbrachte 3 tote Tiere und einen lebenden kranken Kanarienvogel in die Bundesanstalt für Tierseuchenbekämpfung zur Untersuchung. Es handelte sich um eine Psittakoseinfektion, wie durch den diagnostischen Mäuseversuch nachgewiesen wurde. Besonders interessant ist, daß der Kanarienvogelzüchter das Futter aus einer Vogelhandlung bezog, in der infizierte Wellensittiche gehalten wurden. Zweifellos ist das Futter durch infizierten Staub verunreinigt worden. Zum erstenmal gelang GERLACH auch der direkte Beweis: *Die Verfütterung einer solchen Futterprobe an Mäuse hat sämtliche Versuchstiere mit den typischen Erscheinungen einer Psittakose getötet!* Das Virus konnte nachgewiesen werden. In gleicher Weise können Finken und Zeisige spontane Träger des Psittakosevirus sein (K. F. MEYER, B. EDDIE, FORTNER und PFAFFENBERG). Man erkennt damit die Gefahr, die die einheimischen Nichtpapageienvögel bedroht. Das in den europäischen Ländern und in Amerika dem Wellensittich die Hauptrolle als Überträger zukommt, lehren nicht nur die Mitteilungen der amerikanischen Autoren, sondern auch die von FORTNER und PFAFFENBERG von 1934 bis Ende März 1935 durchgeführten Untersuchungen. Die Gesamtzahl der von den letzteren untersuchten Vögel betrug: 1148 Sittiche, 15 Papageien, 43 Exoten,

54 Kanarienvögel und 36 sonstige Vögel (darunter Zeisige, Hänflinge, Stieglitze, Tauben u. a.). Die 78 positiven Virusbefunde fanden sich bei 73 Sittichen, 1 Singpapagei, 1 Zeisig und 3 Prachtfinken. Dazu kommen noch 172 Sittiche, die in der Zeit von April bis Dezember 1935 teils von FORTNER, teils von HAAGEN untersucht worden sind. In 7 Einzelfällen konnte das Virus in Sittichen nachgewiesen werden, außerdem einmal in einer Gruppe von 4, von 6 und dreimal von 10 Sittichen, ferner einmal bei 1 Zwergpapagei und in einer Gruppe von 3 Zeisigen. Die positiven Virusbefunde ergaben sich bis auf wenige Ausnahmen in Beständen, die in Zusammenhang mit menschlichen Erkrankungen standen (FORTNER und PFAFFENBERG). Demgegenüber erwiesen sich eine Reihe wahllos herausgegriffener Berliner Vogelhandlungen mit wenigen Ausnahmen virusfrei. Das Ergebnis ist in dem Sinne erfreulich, als es erkennen läßt, daß die Verseuchung in diesen Beständen noch nicht erschreckend hoch ist. Um aber ein ganz zuverlässiges Urteil zu gewinnen, müssen die Untersuchungen noch beträchtlich ausgedehnt werden. Hinzu kommt, daß die gewonnenen Eindrücke lediglich Situationsbilder darstellen, die so lange zu praktischen Folgerungen keinen Anlaß geben, als die Neuinfektion der geprüften Bestände nicht durch gesetzliche Maßnahmen unmöglich ist. In Deutschland fehlen dazu einstweilen die Voraussetzungen. Bald nachdem das Vorkommen latenter Infektionen unter den in Kalifornien gezüchteten Sittichen erkannt worden war, hatte man erwogen (1934), den Gesamtbestand der kalifornischen Papageienvögel zu vernichten und durch frisch importierte australische Vögel zu ersetzen, die bis dahin psittakosefrei angenommen werden konnten. Unter 200 Wellensittichen, die im Jahre 1934 wenige Tage vor der Einschiffung in der Umgebung von Adelaide gefangen wurden und 4 Wochen nach San Francisco bei besten Transportbedingungen unterwegs gewesen waren, fanden K. F. MEYER und B. EDDIE

Tabelle 9. Die Verbreitung der Psittakose unter den australischen Papageienvögeln. (Nach F. M. BURNET.)

Gattung	Art	Ort	Her- kunft	Positive Befunde	Milzver- größerung ohne Virus	Normale Milz	Gesamt- zahl
Trichoglossus .	Chlorolepidotus	Brisbane, Queensland	f. gf.	4	1	1	6
	Moluccanus	„	f. gf.	3	1	2	6
			zus.:	7 (58%)	2 (17%)	3 (25%)	12
Kakatöe . . .	Galerita	Kerang, Victoria	f. gf.	0	4	8	12
	Roseicapilla	„	f. gf.	0	1	26	27
	„	Brisbane, Queensland	f. gf.	1	5	0	6
	„	Melbourne, Victoria	Hdlg.*	2	0	0	2
			zus.:	3 (6%)	10 (21%)	34 (72%)	47
Leptolophus .	Hollandicus	Adelaide, South Australia	Hdlg.	2 (+2)+	0	0	4
	„	Kerang, Victoria	f. gf.	2	0	4	6
			zus.:	6 (60%)	0	4 (40%)	10

Tabelle 9 (Fortsetzung).

Gattung	Art	Ort	Her- kunft	Positive Befunde	Milzver- größerung ohne Virus	Normale Milz	Gesamt- zahl
Platycercus . .	Elegans	Melbourne, Victoria	Hdlg.	2	3	1	6
	„	Gippsland, Victoria	f. gf.	0	2	23	25
	„	Brisbane, Queensland	f. gf.	0	0	6	6
	Adelaidae	Adelaide, South Australia	Hdlg.	0	0	4	4
	Adscitus	Brisbane, Queensland	f. gf.	0	0	7	7
	Eximius	Adelaide, South Australia	Hdlg.	2	0	3	5
	„	Melbourne, Victoria	Hdlg.	1	5	12	18
	„	North Coast, New South Wales	f. gf.	0	8	20	28
	„	Brisbane, Queensland	f. gf.	0	1	5	6
	Icterotis	Katanning, Western Australia	f. gf.	0	0	3	3
zus.:				5 (5%)	19 (18%)	84 (78%)	108
Barnardius . .	Semitorquatus	Katanning, Western Australia	f. gf.	0	1	4	5
Psephotus . .	Haematonotus	Adelaide, South Australia	Hdlg.	2	0	9	11
	„	Melbourne, Victoria	Hdlg.	4 (+ 5)++	0	3	12
	„	Kerang, Victoria	f. gf.	5 (+ 9)++	0	16	30
	„	„	f. gf.	3	0	12	15
zus.:				14 (+14) (41%)	0	40 (59%)	68
Melopsittacus .	Undulatus	Melbourne, Victoria	Hdlg.	1	1	4	6
	„	Kerang, Victoria	f. gf.	0	0	15	15
zus.:				1 (5%)	1 (5%)	19 (90%)	21
Neophema . .	Elegans	Katanning, Western Australia	f. gf.	0	0	3	3
Gesamtzahl:				50 (18,2%)	33 (12%)	191 (70%)	274

* Zwei Galahs, die von Haushaltungen aus Melbourne tot eingeliefert wurden.

+ Alle 4 Vögel hatten gleichgroße Milzen, 2 Aufschwemmungen — jede von 2 Milzen — waren beide für Mäuse infektiös.

++ Alle diese Vögel hatten vergrößerte Milzen; nur ein Teil wurde durch Mäuseimpfung geprüft. Da alle so geprüften Milzen infektiös waren, wurden die ungeprüften auch als virushaltig angenommen.

Hdlg. Vogelhandlung, f. gf. frisch gefangene Tiere.

in 10 Fällen das Psittakosevirus. In einem 1934 nach England abgegangenen Transport von 500 australischen Papageienvögeln konnte LEVINTHAL gleichfalls das Virus nachweisen. F. M. BURNET wurde mit den systematischen Untersuchungen über die Verbreitung des Virus unter den australischen Vögeln beauftragt. MERRILESS und BURNET nehmen rückschauend an, daß es sich bei einer schon 1930 in Australien beobachteten Epizootie um Papageienkrankheit gehandelt hat. Australien ist der vogelreichste Erdteil. Die Resultate BURNETS ergaben, daß die australischen Papageienvögel in einem beachtlichen Prozentsatz mit dem Psittakosevirus latent infiziert sind. Damit decken sich die Beobachtungen BURNETS mit den Erfahrungen von K. F. MEYER und B. EDDIE. Wegen der grundsätzlichen Wichtigkeit der Beobachtungen lassen wir hier eine Tabelle der BURNETSchen Befunde folgen (Tabelle 9).

Eine große Anzahl von frisch gefangenen Vögeln zeigte sich latent infiziert. Bei einer Reihe anderer Arten war vielfach nur noch eine Milzvergrößerung feststellbar, die sich als Zeichen einer überwundenen Infektion deuten läßt. Daß das gefundene australische Virus trotz seiner auffallend schwachen Virulenz für Mäuse ein echtes Psittakosevirus ist, lehrten genaue morphologische und biologische Vergleiche mit dem kalifornischen Virus. Durch Passagen konnte es übrigens zur Stärke des Menschenvirus und des Virus der kalifornischen Vögel gebracht werden. Alle Anzeichen sprechen dafür, daß die Infektion australischer Papageienvögel schon seit sehr langer unbestimmter Zeit besteht. Über die Herkunft des Virus läßt sich nichts Sicheres sagen. Es ist sehr unwahrscheinlich, daß die Verseuchung durch die vor 1930 in geringem Umfang in Australien eingeführten Papageienvögel verursacht worden ist. Umgekehrt ließe sich vielmehr erörtern, ob nicht das australische Virus in alle Welt verschleppt und somit zur Ursache menschlicher Erkrankungen geworden ist. Australien hat allerdings den Export schon 1920 beschränkt. Nach den Erfahrungen von K. F. MEYER und B. EDDIE kommt als Quelle für die kalifornischen Erkrankungen neben Australien auch Süd-Amerika in Frage. 1925 begann in Kalifornien die erwerbsmäßige Zucht, die ihren Höhepunkt um das Jahr 1930 erreichte. Auch aus Kolumbien und Japan kamen Vogelstämme nach Kalifornien. Es wird also das Psittakosevirus höchst wahrscheinlich überall da zu Hause sein, wo im Bereich der neotropen Zone Papageienvögel leben und gezüchtet werden. Beobachtungen australischer Vogelfänger lehren auch, daß es sogar unter den wildlebenden Papageienvögelschwärmen hin und wieder zu plötzlich einsetzendem Massensterben kommt und noch häufiger ein großer Teil frisch gefangener Vögel kurz nach der Gefangennahme eingeht.

Es scheint sich auch bei diesen Epizootien um Psittakose zu handeln, selbst wenn bei häufig vergrößerter Milz kein Virus mehr gefunden wird. Die latenten Infektionen, die sich nicht nur bei Sittichen, sondern ebenso bei einer ganzen Reihe anderer Papageienvögel finden, sind für die Epidemiologie der Psittakose von größter Bedeutung. K. F. MEYER und B. EDDIE haben auch epidemiologisch wichtige Modellversuche mit Reissvögeln und Sittichen vorgenommen. Sie beobachteten u. a. eine Spontanepidemie bei japanischen Reissvögeln, die durch Beigabe von Sittichen und empfänglichen Reissvögeln erhalten wurde. Es ließ sich auf diese Weise die hohe Empfänglichkeit der Reissvögel für Psittakose bestätigen. Besonders die kalifornischen grauen und weißen Spielarten unterlagen der Infektion schnell. Latente Infektionen wurden bei diesen Tieren

nicht beobachtet. Die Mehrzahl ging zwischen dem 3. und 15. Tag nach Infektion ein; die durchschnittliche Erkrankungsdauer betrug 11 Tage (K. F. MEYER und B. EDDIE). Die Virusausscheidung erfolgt aus dem Harn, Darm und Nasenschleim. Auf letzterem Wege wird die Hauptmenge ausgeschieden, während die Virusabgabe aus dem Darm nur dann intensiver ist, wenn die Tiere Durchfall haben. Die Empfänglichkeit der Sittiche ist im Vergleich zu der anderer Vögel verhältnismäßig gering. Hierauf haben schon BEDSON und WESTERN, PESCH und SIEGMUND hingewiesen. Die Inkubationszeit der Psittakose bei Wellensittichen wird verschieden angegeben. K. F. MEYER und B. EDDIE beobachteten als längste Zeit 41, 61 und 98 Tage nach intramuskulärer Injektion des Virus, in Expositionsversuchen 95 Tage mit Tod am 106. Tage. Mit dem Alter der Vögel nimmt die Zahl der Virusträger ab. Die Psittakose schaltet sich nach den amerikanischen Autoren dann aus einem Bestande auch selbsttätig aus, wenn in einem Zeitraum bis zu 5 Monaten keine fremden oder neugeborenen Tiere hinzukommen. Diese Beobachtung hat zu praktischen Konsequenzen in Kalifornien geführt, auf die wir im Kapitel XI noch näher eingehen werden.

2. Pathologische Anatomie.

Papageien. Entsprechend der epidemiologischen Entwicklung sind in den letzten Jahren weniger Erfahrungen über pathologisch-anatomische Veränderungen an Papageien gemacht worden. Wir folgen hier im wesentlichen LILLIE, der an Hand von Literaturstudien und eigenen Beobachtungen seine Erfahrungen darlegt, die um so wertvoller sind, als die Kenntnis des Erregers nicht nur die nähere Erfassung pathologischer Einzelbefunde, sondern auch das Studium der Verbreitung des Virus im Organismus des Menschen wie der Tiere gestattet.

Bei Papageien, die frisch an einer Psittakose verendet sind, findet sich an erster Stelle eine Schwellung der Leber und Milz wechselnden Grades. Die Leber ist gewöhnlich gelb und mit Nekroseherden durchsetzt. Daneben bestehen eine desquamative katarrhalische Darmentzündung, eine desquamative tubuläre Nephritis, eine desquamative ulceröse Cholangitis, aus der sich fokale Nekroseherde, die zu Granulomen werden, entwickeln. Damit geht zugleich eine Lymphoidzelleninfiltration einher. Schwellung, Hyperplasie und verstärkte phagocytäre Aktivität in Leber, Milz und Knochenmark sind bemerkenswert; gelegentlich finden sich eine interstitielle Myositis und fokale, proliferative, desquamative und exsudative Entzündungsherde verschiedener seröser Membranen. L.C.L.-Körperchen sind nachweisbar in den fixen und abgestoßenen Epithelzellen des Intestinum, der Gallengänge und Nierentubuli, in den Epithelien des entzündeten Ureters, in den Reticuloendothelien der Leber, Milz und des Knochenmarkes, in den Epitheloidzellen der Leber- und Nierengranulome, in den Makrophagen, in abgestoßenen und fixen Endothelzellen seröser Häute; in einem Fall sind die L.C.L.-Körperchen sogar in den Zellen der LANGERHANSschen Inseln gefunden worden. Die Erreger finden sich aber in diesem Umfange nicht regelmäßig, vor allem nicht bei den Tieren, die nicht auch anatomisch und histologisch das Bild der Psittakose zeigen.

Sittiche. Über den Leichenbefund verendeter oder kranker Wellensittiche liegen besonders von K. F. MEYER und B. EDDIE, LILLIE, LEVINThAL, FORTNER und PFAFFENBERG Erfahrungen vor. Bei Entwicklung aller Veränderungen

finden sich Schleimtropfen an der Nasenöffnung. Der After erscheint häufig wenig beschmutzt. Die Brustmuskulatur ist atrophisch, die vergrößerte Leber safranfarben bis ockergelb. In etwa 10% der Fälle ist sie mit Nekroseherden verschiedenen Alters durchsetzt, die Milz ist vergrößert, die Lungen sind makroskopisch gewöhnlich frei von Veränderungen. Die histopathologischen Befunde bestehen in einer interstitiellen Lymphoidzelleninfiltration der Leber und Niere, in seröser Exsudation in die Lungen und in Hyperplasie des reticuloendothelialen Systems. Kommen die Tiere kurz nach dem Tode zur Untersuchung, läßt sich das Virus fast immer im Blut, im Gehirn und in den parenchymatösen Organen (Leber, Milz, Nieren) nachweisen, seltener in Nasenschleim und Kloakeninhalt. Kulturen auf den üblichen Nährböden (aerob und anaerob) bleiben gewöhnlich steril. Es werden aber auch Colibacillen, Streptokokken oder Staphylokokken gefunden. Gelegentlich lassen sich auch Bakterien der Salmonellagruppe, auf deren Bedeutung wir im Kapitel VI noch einzugehen haben, nachweisen.

Die Mehrzahl der von K. F. MEYER und B. EDDIE, FORTNER und PFAFFENBERG untersuchten Vögel war aber äußerlich gesund und in einem guten Ernährungszustand. Es ist ein großes Verdienst der amerikanischen Autoren, auf die durch die latente Infektion gesetzten geringfügigen Veränderungen hingewiesen zu haben. Der Sektionsbefund ist bei diesen Tieren vielfach bis auf eine Milzvergrößerung verschiedenen Grades negativ. Eine Leberschwellung ist selten. Systematische Milzuntersuchungen an einer sehr großen Anzahl von Sittichen führten nun die amerikanischen Autoren zu dem interessanten Ergebnis, daß sich in einer vergrößerten Milz durch den Mäuseversuch im allgemeinen Virus nachweisen läßt. Während die normale Sittichmilz die Größe von 1—2 mm nicht überschreitet, enthalten Milzen von 3—5 mm häufig das Virus. In den noch stärker vergrößerten Milzen (9—10 mm) lassen sich die Erreger aber wieder seltener nachweisen. K. F. MEYER und B. EDDIE heben hervor, daß die exzessiv großen, nicht mehr infektiösen Milzen das Zeichen einer vorangegangenen abgeklungenen Erkrankung sind. F. M. BURNET berichtete kürzlich für australische Papageienvögel dasselbe. Daß diese Annahmen richtig sind, beweisen Studien über die Dauer der Erkrankung experimentell oder latent infizierter Sittiche in Käfigen. Nach einer gewissen Zahl von Monaten kommt es zur Autosterilisation des Bestandes, wenn keine neugeborenen oder fremden Tiere hinzukommen. Auch ältere bis dahin gesunde Tiere können infiziert werden und erkranken, wie viele Erfahrungen zeigen. Hin und wieder sieht man bei 2—3 Jahre alten Sittichen sehr starke virushaltige Milzvergrößerungen. Wir wissen nichts über die Voraussetzungen, die bei Vögeln zu einer latenten Infektion führen. Gewisse Beobachtungen scheinen darauf hinzuweisen, daß die australischen und kalifornischen Sittiche widerstandsfähiger gegen das Psittakosevirus sind als die in Europa gezüchteten. Es ist nicht so, daß latente Infektionen Anfangs-, Mittel- oder Endstadien eines Krankheitsablaufes beim Vogel wären; sie sind lediglich Ausdruck der derzeitigen Resistenz des Wirtstieres. Wie bei anderen Infektionskrankheiten können auch hier schlechte äußere Lebensbedingungen oder andere Faktoren die Seuche zum Aufflackern bringen.

Reisvögel. Daß japanische Reisvögel (*Padda oryzivora*) sehr leicht infizierbar sind, haben zuerst LEVINTHAL, PESCH und SIEGMUND und NEUFELD und LEVINTHAL nachgewiesen. Sie eignen sich daher auch gut zu Versuchszwecken

(s. Kapitel V). Der anatomische Befund ist typisch: Abmagerung, Beschmutzung des Afters und der Schwanzfedern, gelbliche Verfärbung des Unterhautzellgewebes und der serösen Häute, Vergrößerung und Verfettung der mit Nekrosen durchsetzten Leber. Vergrößerung, Erweichung und wurstartige Verdickung der Milz, die normalerweise 2 mm dick und 5—8 mm lang ist und bei Psittakoseinfektionen 4—6 mm dick sein und eine Länge von 15 mm erreichen kann. Die Nieren erscheinen grau verfärbt und weich. Der Darmkanal ist angeschoppt; in der Kloake findet sich sehr viel Harn (K. F. MEYER und B. EDDIE).

Kanarienvögel. Kanarienvögel sind, wie schon betont, wiederholt Ursache menschlicher Erkrankungen geworden. Ihre Leber ist vergrößert, gesprenkelt und verfettet. Die Milz ist vergrößert und verdickt (9—11 mm lang).

Die übrigen Angehörigen der Ordnung Passeres (s. Tabelle 8) bieten keinen besonderen abweichenden Befund.

In mehreren Versuchen konnten K. F. MEYER und B. EDDIE auch die Ansteckung von jungen **Hühnern** nachweisen, wenn sie zusammen mit kranken Sittichen im gleichen Käfig gehalten wurden. Somit muß man auch mit der Verbreitung des Virus durch Hühner rechnen. Daß es sich hierbei um eine Beobachtung von Wichtigkeit handelt, ist leicht einzusehen. FORTNER und PFAFFENBERG hatten Gelegenheit, den engen Kontakt zwischen Hühnern und Sittichen in einer Großzuchterei zu beobachten.

Es ergibt sich bisher, daß die Vogelpsittakose fast ausschließlich eine Erkrankung der Abdominalorgane mit Vergrößerung von Leber und Milz ist und daß Lungenbefunde und besonders Pneumonien so gut wie nie aufzutreten pflegen. 2mal fanden allerdings K. F. MEYER und B. EDDIE bei *Brotogeris jugularis* bilaterale Lungenherde. Für alle weiteren hier nicht aufgeführten Vögel gelten dieselben Befunde wie sie oben geschildert sind. Der genaue pathologisch-anatomische Befund derselben ist auch nicht von besonderer Wichtigkeit, weder für die Biologie des Virus noch für die Epidemiologie.

3. Veterinäre Differentialdiagnose.

Die Bemühungen, eine veterinäre Differentialdiagnose gegenüber der Psittakose der Vögel zu entwickeln (ELKELES und GRZIMEK), sind mit der Kenntnis der Natur des Erregers und der Möglichkeit seines exakten Nachweises heute so gut wie gegenstandslos geworden. Die zahlreichen Erkrankungen der Papageienvögel, die nichts mit der Psittakose zu tun haben, interessieren uns daher in einer der Psittakose gewidmeten Darstellung nur noch soweit, wie sie zu Irrtümern bei der Laboratoriumsdiagnose Anlaß geben können und andererseits für das Studium der Biologie des Psittakosevirus von Wichtigkeit geworden sind.

Die Laboratoriumsuntersuchung, deren Exaktheit jede Polemik über die Diagnosestellung beenden mußte, ist ja für deutsche und amerikanische Verhältnisse in jedem Fall vorgeschrieben, wo Erkrankungen und Todesfälle von Papageienvögeln in einem Bestand auftreten. Die Untersuchung bleibt bestimmten, mit der Methodik vertrauten Laboratorien vorbehalten. Für Preußen ist das Institut „Robert Koch“, für den Freistaat Sachsen das Hygienische Institut der Universität Leipzig mit den Psittakoseuntersuchungen beauftragt worden.

Salmonellose. Erkrankungen von Papageienvögeln durch Bakterien der Paratyphusgruppe lassen sich durch die bakteriologischen Untersuchungen im allgemeinen leicht ausschließen. Da aber die klinischen Erscheinungen der psittakosekranken Vögel an und für sich recht uncharakteristisch sind, ist eine Schilderung des Verhaltens von Tieren, die an einer Infektion mit *S. typhi murium* (LOEFFLER) erkrankt sind, hier auch nicht nötig; auch die pathologischen Veränderungen sind meist nicht so charakteristisch, daß man aus dem makroskopischen Bilde die Diagnose stellen könnte. Höchst beachtlich ist aber, daß mit dem Nachweis von Bakterien der Salmonellagruppe, z. B. *S. psittacosis* die Psittakose nicht ausgeschlossen ist, weil ja die Papageienvögel nicht selten Keimträger von Salmonellabacillen sind und andererseits K. F. MEYER und B. EDDIE bei einigen Papageienvögeln (*Psittacula conspiculata* (LAFRESNAYE) und *Eupsittula pertinax aeruginosus* L.) kürzlich wiederholt neben der *Salmonella psittacosis* auch die L.C.L.-Körperchen nachweisen konnten. In diesen Fällen handelte es sich also um psittakosekranke Paratyphusbacillenkeimträger.

Lassen sich aber alle bacillär verursachten Vogelerkrankungen mit Hilfe einer vielseitigen Laboratoriumstechnik differentialdiagnostisch ausschalten, stoßen wir bei den Viruskrankheiten der Vögel auf größere Schwierigkeiten. Da ist zunächst die von W. KIKUTH und H. GOLLUB beschriebene **Kanarienvogelkrankheit**, die durch ein BERKEFELD-N und V-Kerzen, nicht dagegen durch SEITZ-Filter passierendes Virus hervorgerufen wird. Sie tritt bei Kanarienvögeln spontan auf und macht gelegentlich Epidemien. Das Virus zeigt bei intramuskulärer Überimpfung einen hohen Grad von Pathogenität und ist noch in einer Verdünnung von 1:1000000 infektiös. Es tötet die Tiere in 100% im allgemeinen in 7—12 Tagen. Das *Kanarienvogelvirus* läßt sich vom Psittakosevirus leicht unterscheiden. Schon der charakteristische Sektionsbefund der in den Brustmuskel geimpften Kanarienvögel (hochgradiges gelblich-seröses Ödem mit Nekrosen an der Impfstelle) unterscheidet es vom Psittakosevirus. Vor allem aber ist es nicht mäusepathogen. FORTNER und PFAFFENBERG haben vergeblich zahlreiche Mäuse intraperitoneal mit hochvirulentem Material vom Kanarienvogel zu infizieren versucht. Tauben, Kücken, Hühner sind nicht empfänglich; Sperlinge pflegen dagegen an denselben Erscheinungen wie Kanarienvögel einzugehen. Da das Virus auch latent bei den vielfach zu Psittakosestudien verwendeten Reisvögeln vorkommt (W. KIKUTH und H. GOLLUB), ist zur Vermeidung von Irrtümern bei Psittakose-Vogelstudien genauere Kenntnis auch der Morphologie des Kanarienvogelvirus angebracht. KIKUTH fand im Blut erkrankter Tiere eigenartige Gebilde von Blutkörperchengröße, die mit der Infektion zusammenzuhängen schienen („x“-Gebilde). K. HERZBERG hat sich mit der Kultur, der mikroskopischen und mikrophotographischen Darstellung des KIKUTHschen Vogelvirus beschäftigt. Es gelang ihm, das Virus in Hühnerembryonalgewebe und Tyrodelösung passagenweise fortzuzüchten. Die Viruskörperchen scheinen etwas kleiner als die PASCHENSCHEN Körperchen des Variola-Vaccinevirus zu sein und werden von K. HERZBERG als die Erreger angesehen und in Beziehung zu den Geflügelpocken gesetzt. Kürzlich konnte H. GAEDE die Identität des KIKUTHschen Kanarienvogelvirus mit dem Virus der Kanarienvogelpocken nachweisen. Die Größe der Kanarienvogelviruskörperchen bestimmten BECHOLD und SCHLESINGER mit 120 $\mu\mu$. (Das Psittakosevirus hat nach LEVINTHAL einen Teilchendurchmesser von 220—330 $\mu\mu$.)

PACHECO, MEYER und BIER waren bei Untersuchungen über das Vorhandensein von Psittakosevirus bei brasilianischen Papageienvögeln auf eine neue **Viruskrankheit bei Papageienvögeln** gestoßen, die nichts mit Psittakose zu tun hat, obwohl nach verschiedenen Richtungen große Ähnlichkeiten bestehen. RIVERS und SCHWENTKER haben die Ergebnisse der brasilianischen Autoren größtenteils bestätigen und erweitern können. Das pathologische Bild beim Vogel ist ähnlich demjenigen bei Psittakose. Eine erfolgreiche Übertragung auf Mäuse, Meerschweinchen, Tauben und Affen ist aber nicht möglich. Der Mensch ist nicht empfänglich; Laboratoriumsinfektionen sind nicht aufgetreten, obwohl keine Schutzmaßnahmen getroffen worden waren. Das gefundene Virus gehört unzweifelhaft in die Gruppe der filtrierbaren Virusformen. Die infizierten Zellen entwickeln acidophile Kerneinschlüsse, die ähnlich denjenigen bei Herpes febrilis und Virus III-Infektionen (RIVERS) sind. Das Virus läßt sich durch BERKEFELD-V- und N-Kerzen filtrieren und ist durchaus speziesspezifisch. Neben Papageienvögeln, die die brasilianischen Autoren allein empfänglich gefunden hatten, sind nach den Untersuchungen von RIVERS und SCHWENTKER auch 1—2 Tage alte Hühnchen erfolgreich infizierbar. Auch in Hühnerembryonen (Bruteier) läßt sich das Virus passagenweise fortführen. Obwohl das klinische und pathologisch-anatomische Bild beim Vogel sich in nichts von dem bei Psittakose bekannten unterscheidet, wäre der Schluß einer Identität beider Virusformen verfehlt, denn das Verhalten der beiden Virusarten gegenüber verschiedenen Wirtstieren spricht ebenso für eine Verschiedenheit wie die Beobachtung, daß die Zelleinschlüsse beim brasilianischen Virus acidophil, beim Psittakosevirus dagegen basophil sind. Untersuchungen über Psittakoseinfektionen bei Papageienvögeln haben jedenfalls auf das Vorhandensein dieser beiden Virusformen zu achten.

V. Die Psittakose der Versuchstiere.

1. Säugetiere.

Seit die **weiße Maus** 1930 durch KRUMWIEDE, McGRATH und OLDENBUSCH als außerordentlich empfindliches Versuchstier für Psittakose erkannt worden ist, hat sie in aller Welt in großem Umfang für diagnostische und wissenschaftliche Psittakoseuntersuchungen Verwendung gefunden. Das viel gefährlichere Arbeiten mit Vögeln konnte auf diese Weise weitgehend eingeschränkt bzw. für die diagnostischen Laboratoriumsuntersuchungen sogar eingestellt werden. Ist das vom Menschen oder Vogel stammende Untersuchungsmaterial in etwa einer 10%igen Emulsion Mäusen intraperitoneal einverleibt (über die Verarbeitung von menschlichem oder tierischem Material s. Kapitel VII), so erkrankten die Versuchstiere im allgemeinen je nach der Menge des einverlebten Virus innerhalb von 24 Stunden bis zu 2 und 3 Wochen, manchmal auch nach noch längerer Zeit, durchschnittlich aber nach einer Woche unter folgenden Erscheinungen: Freßlust, gesträubtes Fell, geschlossene Augen, etwas aufgetriebener Leib. Die Tiere sitzen kauernd auf dem Boden. Zuweilen kommt es zu Durchfällen. Nach weiteren 1—3 Tagen sterben die Tiere in der Regel. Kürzere Inkubationszeiten, wie sie gelegentlich nach Verimpfung von Vogelmaterial auftreten, sprechen für das Vorliegen einer frischen Infektion bei den Vögeln. Vereinzelt Mäuse kränkeln 1—2 Wochen lang, um dann zu sterben oder zu

genesen. Es kommt im letzteren Fall zur Entwicklung einer Infektionsimmunität. Das Sektionsbild ist charakteristisch und zeigt je nach der Dauer der Erkrankung gewisse ineinander übergehende Verschiedenheiten. Die Bauchhöhle ist aufgetrieben. Die Därme sind hell und weit. Leber und Milz sind geschwollen, erstere ist gewöhnlich chamoisfarben und verfettet, zuweilen mehr hellbraun und mit unregelmäßig begrenzten Nekroseherden durchsetzt. Die Milz ist vergrößert und brüchig. Die Nieren zeigen graue Verfärbung und parenchymatöse Veränderungen. Sehr typisch ist der stets geblähte Dünndarm; nach den

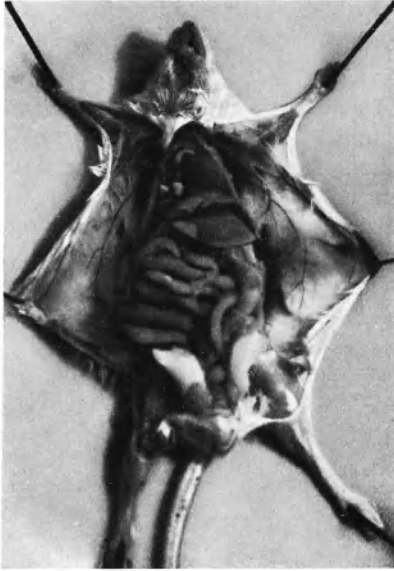


Abb. 12. Sektionsbild einer gesunden getöteten Maus.



Abb. 13. Sektionsbild einer psittakosekranken Maus. Man beachte die Vergrößerung von Leber und Milz und die geweiteten Därme.

Erfahrungen von K. F. MEYER und B. EDDIE, BEDSON, FORTNER und PFAFFENBERG u. a. kann dies das einzige makroskopisch sichtbare Zeichen sein. Zwei Bilder zeigen den auffallenden Unterschied des Sektionsbildes zwischen einer gesunden und einer psittakosekranken Maus (Abb. 12 und 13).

Fast immer und besonders stark bei längerer Dauer der Krankheit sind Leber und Milz mit weißen, abziehbaren Belägen bedeckt. Besonders charakteristisch ist das fadenziehende Exsudat in der Bauchhöhle. Manchmal, bei chronischer Erkrankung, ist der Herzbeutel weißlich-grau und verdickt und in der Brusthöhle seröses Exsudat vorhanden. Es empfiehlt sich, die Mäuse schwerkrank oder sterbend zu töten, um das Sektionsergebnis und das mikroskopische Bild nicht durch Fäulnis trüben zu lassen. Die Aussaaten aus den veränderten Organen, in erster Linie aus den Belägen und aus dem Exsudat auf die üblichen aeroben und anaeroben Nährböden bleiben steril. Dagegen findet man in der Maus und besonders in den Belägen und im Exsudat der Bauchhöhle die LEVINTHALSchen Körperchen mit allergrößter Regelmäßigkeit. Ihr Sitz ist hauptsächlich das Protoplasma vakuolierter Endothelzellen und Leukocyten. Durch Zerfall der Zellen werden sie frei. Sie treten in rundlichen Haufen auf,

in denen sie so dicht beisammen liegen können, daß sie das Auge kaum auseinander halten kann oder frei als kleinste, scharfumschriebene, manchmal in großer Menge vorhandene kokkoide Körperchen. LEVINTHAL gruppiert die Sektionsbefunde der intraperitoneal infizierten Maus nach der Dauer der Erkrankung:

1. Tod 2—5 Tage nach Infektion.

Fadenziehendes Peritonealexsudat, Leber gelblich-blaß, gesprenkelt. Milz von normaler Größe und glänzend rot. Die Perikardialflüssigkeit ist etwas vermehrt. Mikroskopisch finden sich in Leber und Milz kleine Hämorrhagien und nekrotische Herde. Reichliche Mengen von Virus sind in den Zellen der Peritonealflüssigkeit, des Netzes zwischen Magen und Milz, in geringerem Umfang auch in der Leber und im Perikard, nicht dagegen in der Perikardialflüssigkeit vorhanden. Die Zellen des reticuloendothelialen Systems sind der Angriffspunkt des Virus. Sie sind vollgepfropft mit L.C.L.-Körperchen und unterliegen der Infektion durch Karyopyknose, Vakuolisierung und fettige Degeneration.

2. Tod 5—15 Tage nach Infektion.

In dieser Zeit finden sich fibrinöse Beläge auf Leber und Milz. Es entwickelt sich eine Perihepatitis und Perisplenitis. Die Därme verkleben miteinander. In der Perikard- und Pleurahöhle ist die Flüssigkeitsmenge gestiegen und enthält sowohl Fibrin wie Endothelien. Reichliche Mengen von Virus finden sich in den Belägen, im Peritoneal- und Perikardial-exsudat, desgleichen im Perikard selbst, weniger in der Milz.

3. Tod 15—30 Tage nach Infektion.

Abdomen aufgetrieben, zuweilen sehr stark. Trüber Ascites. In der Pleuro- und Perikardialhöhle serofibrinöses Exsudat. Leber und Milz sind vergrößert und brüchig. Serositis findet sich als beherrschendes Symptom. Das Virus trifft man in diesem Stadium weniger im Peritoneum und in der Milz als vielmehr im Perikard. — Das Blut der Mäuse enthält gewöhnlich in allen drei Stadien nur wenig Virus. Gelegentlich wird es in Endothelzellen gefunden.

Das Ergebnis steht im auffälligen Gegensatz zu den Befunden bei spontan oder experimentell infizierten Vögeln, wo sich das Virus in desquamierten Endothelien reichlich findet. Es erscheint auch gehäuft, wenn die Zellen zugrunde gegangen sind. Die intraperitoneale Infektion von Mäusen führt nur in sehr seltenen Fällen zu einer Lungenerkrankung. Dabei handelt es sich nach LEVINTHAL nicht um eine echte Pneumonie, sondern um sich zunächst interstitiell entwickelnde ödematös-hämorrhagische Veränderungen infolge toxischer Schädigung der Capillarendothelien — also um Vorgänge, die der serösen Entzündung EPPINGERS gleichen. Erst sekundär kann es dann zu einer Beteiligung der Alveolen kommen. So charakteristisch, wie die pathologisch-anatomischen Veränderungen bei der weißen Maus sind, lassen sie doch eine nähere Beziehung zum Typ der menschlichen Psittakoseerkrankung, der Pneumonie, vermissen. Die Erklärung liegt darin, daß wir je nach dem Infektionsweg zwischen einem pulmonalen und einem abdominalen Krankheitsbild unterscheiden müssen. Verfüttert man virulentes Material auf Mäuse, so entwickelt sich in einem hohen Prozentsatz von Fällen eine Pneumonie (FORTNER und PFAFFENBERG). Da es sich dabei um eine wichtige Fragestellung handelt, lassen wir hier eine solche Versuchsreihe folgen:

In 21 Gruppen an je 3 Mäusen wurde ein Mischbrei von hochvirulenten Mäuseorganen (Leber, Milz, Niere, Herz und Lunge) aus der 27.—64. Passage des vom Menschen stammenden Virus „Böttcher“ verfüttert. Die Passagetiere waren intraperitoneal mit Verdünnungen 1:100—10000 geimpft und nach 2—7 Tagen krank getötet worden. Gestorbene Tiere wurden nicht verfüttert. In den ersten 4 Fütterungsversuchen wurden Mäuse an mehreren Tagen hintereinander gefüttert (5-, 8-, 5-, 3mal). in den späteren fand nur eine einmalige Fütterung statt. Dabei wurden immer die Organe einer frisch getöteten Maus

mit Nährbouillon zu einem flüssigen Brei verrieben, auf trockene Weißbrotstückchen aufgeträufelt und den 3 Mäusen einer Gruppe vorgelegt. Die 3 Mäuse teilweise in einem gemeinsamen Glas, teilweise in Einzelgläsern untergebracht, fraßen das Futter meist restlos über Nacht auf.

Es starben bzw. wurden schwerkrank getötet alle 12 wiederholt gefütterten Mäuse und 36 von den einmal gefütterten 51 Tieren. Bei den 48 Mäuseleichen wurden 46mal Psittakose und 2mal interkurrente Krankheiten festgestellt. Die Diagnose Psittakose wurde zunächst auf Grund des makroskopischen Befundes gestellt: 39 Tiere zeigten Leber- und Milzschwellung, die in 17 Fällen von einer Pneumonie begleitet war. 7 Tiere wiesen eine Pneumonie allein auf. Beinahe in allen Fällen gelang der Virusnachweis durch Befund von LEVINTHAL-Körperchen bzw. durch intraperitoneale Weiterimpfung der veränderten Organe (Leber, Milz bzw. Lunge). Der direkte Nachweis der Erreger erfolgte in der veränderten Lunge bzw. im Peritoneum: 1mal in Lunge und Peritoneum, 12mal in Lunge allein und 12mal im Peritoneum allein. In vielen Fällen wurde der direkte Virusnachweis oder die Kontrollimpfung unterlassen. Die Lungenveränderungen zeigten sich in derben, braunen Hepatisationen der Hälfte oder von Dreivierteln der Lunge, die zuweilen durchsetzt waren mit hellen Nekrosen. Die Tiere mit Lungenentzündung allein lebten vom Beginn der Fütterungen an nochmal so lang (durchschnittlich 25 Tage!) als die Tiere mit Leber-Milzschwellung allein (durchschnittlich 13 Tage!).

Als das Wichtigste aus den Fütterungsversuchen bei Mäusen dürfen wir die Tatsache hervorheben, daß die Fütterung in einem hohen Prozentsatz (78%!) zu einer tödlichen Psittakose führt. Aus der Tatsache, daß hierbei eine abdominale, eine pulmonale und eine Mischform der Krankheit auftritt, darf man wohl schließen, daß bei der Fütterung das Virus nicht nur durch den Magen aufgenommen, sondern auch eingeatmet wird. Wahrscheinlich wird durch das Einatmen die Psittakose-Pneumonie erzeugt, die durchaus in eine Parallele mit der menschlichen Psittakose-Pneumonie zu stellen ist.

Die mit der intraperitonealen Impfung bei der Maus verglichene subcutane Injektion von Virusverdünnungen ergibt ganz unregelmäßige Resultate und ist daher für diagnostische Untersuchungen nicht brauchbar. Demgegenüber weist gerade der diagnostische Mäuseversuch mittels intraperitonealer Impfung einen für biologische Verhältnisse sehr hohen Grad von Exaktheit auf. Wir hatten dabei nicht den Eindruck, daß seine Zuverlässigkeit durch wechselnde konstitutionelle Eigentümlichkeiten verschiedener Mäusepopulationen leidet. Eine kleine Anzahl von Mäusen übersteht aber die Fütterung oder intraperitoneale Infektion mit Virus zum Teil ohne erkennbare Krankheitserscheinungen; in anderen Fällen bildet sich ein chronisches Krankheitsbild heraus, das in klinische Heilung übergehen kann. Daß die äußerlich gesund gebliebenen Tiere auf die Infektion aber reagiert haben, beweist vor allem die vergrößerte Milz, die man bei der Sektion findet. So teilen K. F. MEYER und B. EDDIE positive Virusbefunde in der vergrößerten Milz noch nach 44, 53, 57, 88 und 132 Tagen nach experimenteller Infektion mit. Es hat sich eine Infektionsimmunität entwickelt (Näheres s. Kapitel VIII). FORTNER und PFAFFENBERG konnten bei 20 Mäusen, welche die Erstimpfung mit einer untötlichen und die Nachimpfung mit der tausendfach tödlichen Dosis überstanden hatten, fast ausnahmslos das Virus in der Milz durch Weiterübertragen nachweisen; in einer Versuchsreihe bei 4 Mäusen noch am 72. bzw. 114. bzw. 142. bzw. 181. Tage nach der Nachinfektion. In einer weiteren Gruppe wurde bei 3 Mäusen das Virus 2mal am 74. und 1mal am 170. Tage nach der Nachinfektion gefunden. Vereinzelt kommt es bei latentinfizierten Mäusen, die Nachimpfungen überstanden haben, zu Autosterilisation und damit zur Entwicklung einer sterilen Immunität

(K. F. MEYER und B. EDDIE). Dafür sprechen auch Beobachtungen von FORTNER, PFAFFENBERG und WERBER, die bei 2 nachgeimpften Mäusen das Virus nicht mehr am 87. bzw. 275. Tage nach der Nachimpfung nachweisen konnten. Das lange Virusträgertum besteht bekanntlich auch bei Papageienvögeln. Den tieferen Grund des Zustandekommens latenter Infektionen bei Vögeln und Säugetieren kennen wir nicht. Die Verlaufsform der Erkrankung hängt sicher auch von der verschiedenen Aggressivität des Virus ab. Dabei ist merkwürdig, daß es offenbar bei heterogenen experimentellen Übertragungen also beispielsweise von Vogel auf Säugetier, leichter zu latenten Infektionen kommt, als wenn es sich um Passagen innerhalb derselben Spezies handelt. Für die praktische Diagnostik ergibt sich aus alledem, vergrößerte Milzen bei Mäusen auf jeden Fall weiter zu impfen, auch wenn histologische Untersuchungen und Abklatschpräparate keine L.C.L.-Körperchen ergeben hatten.

Ein weiteres für experimentelle Zwecke benutztes Tier ist die in Südkalifornien am häufigsten wild vorkommenden **Taschenratte** (*Thomomys bottae bottae*), die sich im Gegensatz zur wilden Ratte (*Rattus norvegicus* L.) und zum Eichhörnchen (*Citellus beecheyi beecheyi*) als hochempfindlich für jede Art von Infektion mit dem Psittakosevirus erwies (V. M. HOGE). Der Name Taschenratte stammt von den beiden Wangentaschen beiderseits des Mundes, die bis zu den Schultern reichen und zum Futtertragen dienen. Die erwachsene Taschenratte ist ein dunkelrotbraun gefärbtes, etwa 20—25 cm langes Tier, das unter der Erdoberfläche lange Tunnels zwischen Wurzeln von Gräsern und anderer Vegetation anlegt und sich sehr schwer fangen läßt.

0,2—0,25 ccm einer 1%igen Aufschwemmung virulenter Mäusemilz subcutan am Rücken einverleibt, tötete nach den Erfahrungen von V. M. HOGE Taschenratten meist innerhalb von 3—6 Tagen.

Das pathologisch-anatomische Bild ist ziemlich charakteristisch: Die *Leber* zeigt gewöhnlich käsig-fibrinöse Nekroseherde und isolierte Gruppen koagulierter Leberzellen mit oxyphilem Cytoplasma und Zellkernen im Stadium der Karyolyse und Karyorrhexis. In der Hälfte der Fälle finden sich hyaline Capillarthromben. Die Schwellung der KUPFFERSchen Sternzellen tritt gegenüber der bei Mäusen (LILLIE, RIVERS und BERRY), Papageien und Wellensittichen (LILLIE, RIVERS, BERRY und SPRUNT, ELKELES und SCHNEIDER, PESCH und SIEGMUND) beobachteten zurück. L.C.L.-Körperchen sind nicht zahlreich vorhanden und werden in erster Linie in den KUPFFERSchen Sternzellen, in den hyalinen Thromben und käsig-fibrinösen Nekroseherden gefunden. Die Verhältnisse liegen ähnlich wie bei der weißen Maus (LILLIE). In der *Milz* finden sich mehr oder weniger ausgedehnte Pulpanekrosen mit degenerativen Kernveränderungen neben unveränderten, mit reichlichen Mengen roter Blutkörperchen gefüllten Gebieten. L.C.L.-Körperchen sind meist in den thrombotischen Bezirken nachweisbar. Die *Nieren* zeigen trübe Schwellung und feinkörnige Protoplasmadegeneration in den Epithelien der Tubuli contorti und HENLEschen Schleifen, dazu gelegentlich kleine Hämorrhagien. Auch in der *Herzmuskulatur* lassen sich trübe Schwellung und feinkörnige Degenerationen beobachten, die sich in der quergestreiften Muskulatur nicht finden.

Die Taschenratte bietet nach HOGE als Versuchstier gegenüber der weißen Maus gewisse Vorteile, weil sie weniger leicht Spontan- oder Sekundärinfektionen durch die Salmonellagruppe erliegt. Eingehende Zuchtexperimente liegen

noch nicht vor; die Taschenratten lassen sich aber leicht in Gefangenschaft halten und brauchen nicht die Wartung, die Mäuse benötigen.

TH. M. RIVERS und G. P. BERRY haben zuerst Übertragungsversuche auf **Meerschweinchen** und **Kaninchen** vorgenommen. Mittels intracerebraler Impfungen läßt sich das Virus ohne Einbuße der pathogenen Eigenschaften für Mäuse und Papageienvögel unbegrenzt weiter züchten. Die Krankheitserscheinungen bestehen vor allem in Fieber, das 41—42° C erreichen kann und seinen Höhepunkt gewöhnlich eine Woche nach Impfung aufweist. Daneben kommt es zu Freßunlust, Gewichtsverlust und ataktischen Bewegungen. Die Sektion ergibt meningitische Veränderungen mit Infiltration mononukleärer und polymorphkerniger Zellen, mit Degeneration von Nervenzellen und perivaskulären Infiltrationen. Verschiedentlich findet sich eine wechselnde Vergrößerung der Leber mit fettiger Degeneration und in etwa 10% der Fälle auch mit Nekroseherden, die von hämorrhagischen Zonen umgeben sind. Die Leber ist vielfach chamois-farben, brüchig und zeigt Infarzierungen. Lungen, Nieren, Intestinum bieten bei dieser Form der Impfung nichts Besonderes. Die Milzpulpa ist weich.

In der Regel erholen sich jedoch die Tiere etwa 2 Wochen nach der Impfung. Sie werden aktiv immun, gleichgültig, ob sie intracerebral, intraperitoneal, intradermal oder intratestikulär geimpft wurden, wie intracerebral vorgenommene Wiederimpfungen 23—78 Tage nach Erstinfektion zeigten. Übertragungsversuche von FORTNER und PFAFFENBERG auf Kaninchen und Meerschweinchen führten zu folgenden Resultaten:

Auf intramuskulärem Wege ist das Kaninchen nicht zu infizieren. Durch die intratracheale Infektion wurden Lungenveränderungen erzielt (nachgewiesen bei der Sektion der nach 92 Tagen äußerlich gesund getöteten Tiere), in denen allerdings der Virusnachweis nicht gelang. Das Meerschweinchen geht bei der intraperitonealen und intratrachealen Infektion mit hohen Dosen in der Regel an akuter Psittakose zugrunde, wobei der Virusnachweis gelingt. Die intrathorakale Infektion führte in keinem Fall zur offensichtlichen Erkrankung. Mit untertödlichen Dosen 1—2mal vorbehandelte Tiere zeigten bei der Tötung nach mehreren Wochen regelmäßig chronische Lungenveränderungen, in denen aber der Virusnachweis nicht mehr gelang.

Besonderes Interesse beanspruchen die experimentellen Studien von RIVERS und BERRY an **Affen** (*Macacus rhesus*). Deren intracerebrale Impfung führt zu einer Meningo-Encephalitis, die hauptsächlich durch eine mononukleäre Zellreaktion in den Meningen charakterisiert ist. Auch die intraperitoneale Impfung erweist sich als erfolgreich. Die Infektiosität des Virus nimmt allerdings sowohl bei der intraperitonealen wie bei der intracerebralen Impfung ab. Mäuse, die von späteren Passagen geimpft werden, leben etwas länger. Ähnliche Verhältnisse finden sich ja auch beim Menschen, bei dem ein direkt vom kranken oder infizierten Vogel stammendes Virus sehr virulent ist, während das vom Menschen — also aus zweiter Hand stammende — sich als weniger infektiös erweist. Sichere Drittinfektionen, wo eine zweiterkrankte Person eine dritte angesteckt haben soll, sind nicht bekannt. Lungenveränderungen entstehen weder bei der intraperitonealen noch intracerebralen Impfung. Die Eintrittspforte des Virus in den Wirtskörper beeinflusst offenbar tiefgreifend Verbreitungsweg und Lokalisation. RIVERS und BERRY impften eine Reihe junger Affen teils intranasal, teils intratracheal und erzielten bei Benutzung

der letzteren Impfmethode in zuverlässiger Weise das Zustandekommen von Pneumonien. Intranasale Impfungen führten dagegen nicht so regelmäßig zur Entwicklung einer Psittakose. Hiermit war zum ersten Male ein Weg geschaffen, eine experimentell erzeugte Psittakose-Pneumonie in allen Einheiten klinisch, röntgenologisch und pathologisch-anatomisch bei einem dem Menschen nahestehenden Tier zu verfolgen und damit ein dynamisches Bild des Ablaufes zu gewinnen. 12 intratracheal mit KRUMWIEDES „Wenz C“-Psittakosestamm infizierte Affen wurden nacheinander in der Zeit vom 2. bis zum 13. Tag getötet. Die Infiltration macht sich zunächst im Bereiche des Hilus bemerkbar. In den Alveolen finden sich Serum, Fibrin, abgestoßene Alveolar-endothelien und in mehr konsolidierten Bezirken überwiegend polymorphkernige Leukocyten. Bemerkenswert sind Schwellung von Alveolarzellen, Ödem, Hyperämie und mononukleäre Zellinfiltration der Septen. Am 4. Tage fallen Septumnekrosen mit reichlicher mononukleärer Zellinfiltration in den verdichteten Bezirken auf. Auch die Alveolen enthalten verschiedene Typen großer Zellen und polymorphkernige Leukocyten. Am 6. Tag verschwinden die polymorphkernigen Leukocyten; Mitosen und Wanderzellen sind in den Septen zu sehen. In der Folgezeit (7. Tag) gewinnt die interstitielle celluläre Proliferation steigende Bedeutung. Perivasculäre Zellinfiltrationen mit mononukleären Zellen beherrschen das Bild. In der Zeit von 10.—13. Tag beginnt die Lösung peripher, zugleich treten ausgedehnte lymphocytäre perivasculäre Zellinfiltrationen auf, während die Alveolen mit mononukleären Zellen gefüllt sind.

Dieser geschilderte Entwicklungsprozeß unterscheidet sich insofern von dem des Menschen, als es sich hier um eine mehr allgemeine intensivere, weil experimentelle Infektion handelt, die zugleich an verschiedenen Lungenabschnitten ihren Anfang nehmen kann, während die Infektion des Menschen im allgemeinen mit relativ kleinen Virusmengen beginnt und die Lungenveränderungen sich schrittweise in das Nachbargewebe ausdehnen.

So sehen wir also, daß weder die intracerebrale, noch die intraperitoneale, intradermale oder intratestikuläre Impfung bei Mäusen, Meerschweinchen, Kaninchen und Affen Lungenveränderungen im Gefolge hat; Fütterungsversuche bei Mäusen, intratracheale und zum Teil auch intranasale Infektion von Meerschweinchen, Kaninchen und Affen führten dagegen zu pneumonischen Veränderungen. Damit wird der indirekte Beweis geliefert, daß der Infektionsweg beim Menschen ein ähnlicher ist. Papageienvögel antworten dagegen unter natürlichen Bedingungen auf Infektion mit dem Virus kaum jemals mit Lungenerscheinungen. Reimpfungen von Affen führten nach den Angaben von RIVERS und BERRY nicht zu eindeutigen Ergebnissen. Die Entwicklung einer Immunität war nicht nachzuweisen. Vielleicht war das negative Ergebnis durch das relativ kurze Intervall zu erklären, das zwischen Erst- und Wiederimpfung lag.

2. Vögel.

Über die experimentelle Psittakoseinfektion ist in Kapitel IV schon das Wichtigste mitgeteilt. Wellensittiche sind anfangs von vielen Autoren (WESTERN und SIMPSON, ELKELES und SCHNEIDER u. a. m.) zu experimentellen Zwecken benutzt worden. LEVINThAL bevorzugte afrikanische Mohrenkopfsittiche,

japanische Reisvögel und Kanarienvögel. Die Benutzung von Vögeln mußte aber dann an Bedeutung verlieren, als man die Häufigkeit latenter Infektionen erkannt und in der weißen Maus ein universales, viel ungefährlicheres Versuchstier gefunden hatte.

VI. Ätiologie.

Die Forschungen während der Pandemie von 1929/30 haben uns große Fortschritte in der Erkenntnis des Erregers der Psittakose gebracht. Es wurde gefunden, daß es sich um ein filtrierbares Virus handelt. Dazu kamen unabhängig und fast gleichzeitig zahlreiche Forscher in England, Amerika, Deutschland und Frankreich (als erster wohl BEDSON mit seinen Mitarbeitern WESTERN und LEVY SIMPSON). Im Jahre 1930 fand LEVINTHAL im Institut „Robert Koch“ sehr kleine, an der Grenze der Sichtbarkeit stehende, filtrierbare kokkoide Körperchen in der Perikardflüssigkeit künstlich infizierter Papageien. Dieser Befund, fast gleichzeitig von COLES und LILLIE erhoben, wurde von allen Seiten bestätigt. LEVINTHAL sieht in diesen Körperchen die Erreger, eine Ansicht, die heute die überwiegende Mehrzahl aller Autoren teilt.

Daß der *B. psittacosis* NOCARD, daß Paratyphosen und auch eine mit dem Namen *Salmonella psittacosis* bekannte Sonderform keine ätiologische Bedeutung für die Psittakose haben, darf heute als gesicherte Tatsache gelten. Daher ist eine eingehendere Darstellung der Bakterienbefunde bei Papageien und anderen Ziervögeln zwar an und für sich interessant, aber nicht mehr für eine Übersicht geeignet, die in der Hauptsache den derzeitigen Forschungsstand der Psittakose zeigen will.

Auch FORTNER und PFAFFENBERG sind von der Erregernatur der „Elementarkörperchen“ überzeugt. Nach LEVINTHAL handelt es sich um sehr pleomorphe Elemente (Kokken verschiedener Größe, bipolare Formen), die den bei *B. tularensis* beobachteten ähnlich sind. Das kommt auch in der von LEVINTHAL geprägten Bezeichnung „*Microbacterium multiforme psittacosis*“ zum Ausdruck, die BEDSON und BLAND für verfrüht halten, obwohl sie auch die Meinung gewonnen haben, daß es sich um ein *Microbacterium* handelt. Der Name *multiforme* ist aber ihrer Überzeugung nach nicht zutreffend, weil das Virus keinen größeren Pleomorphismus hat, als irgend ein anderes junges *Bacterium* mit großen Formen. Das trifft auch nach unseren Erfahrungen zu. LILLIE reiht die „Elementarkörperchen“ mit der Bezeichnung „*Rickettsia psittaci*“ in die Gruppe der *Rickettsien* ein. BEDSON und BLAND lehnen diese Annahme vor allem deswegen ab, weil das Virus bisher nicht bei Arthropoden gefunden wurde — eine notwendige Voraussetzung für die *Rickettsien*. Am geeignetsten — weil am wenigsten vorwegnehmend — scheint uns die in der amerikanischen Literatur gebräuchliche Bezeichnung „LEVINTHAL-COLES-LILLIESche Körperchen“ (in der Literatur häufig als L.C.L.-Körperchen abgekürzt) zu sein, der wir auch hier folgen. In dem Augenblick, wo man die Körperchen als die Erreger der Psittakose ansieht, ist die Bezeichnung der Psittakose als eine Viruskrankheit nicht mehr ganz korrekt. Von den 3 klassischen Postulaten eines Virus, der Unkultivierbarkeit auf den üblichen aeroben und anaeroben Nährböden, der Unsichtbarkeit und Filtrierbarkeit trifft in vollem Umfang heute nur noch die erstgenannte Voraussetzung zu. Es sei allerdings hier besonders hervor-

gehoben, daß ein so ausgezeichneter Sachkenner wie K. F. MEYER noch immer gewisse Bedenken hat, die L.C.L.-Körperchen mit dem Infektionserreger zu identifizieren. Er rechnet mit der Möglichkeit, daß die Körperchen eng mit dem infektiösen Agens verbunden sein können. Was die Filtrierbarkeit des Erregers anbelangt, fand man bald, daß dieselbe begrenzt ist. Es sind in erster Linie die mehr porösen Kerzen, wie CHAMBERLAND L 2 und BERKEFELD V, die den Erreger passieren lassen, während Filter mit geringerer Porengröße das Virus in viel höherem Maße zurückhalten. Wenn wir den Erreger auch weiterhin etwas liberal als Virus bezeichnen, so tun wir es in Übereinstimmung mit K. F. MEYER, S. P. BEDSON, LEVINTHAL u. a. besonders deshalb, weil zwischen vielen klassischen Viruskrankheiten und den bakteriellen Infektionen keine scharfen Grenzen bestehen.

Nicht nur die von der Porengröße der Filterkerzen abhängenden Filtrierresultate, sondern auch Zentrifugierversuche zeigen an, daß das Virus von beträchtlicher Größe ist. Sogar kurzes Zentrifugieren von relativ niedriger Geschwindigkeit vermindert nach den Erfahrungen LEVINTHALs die Infektiosität der obenstehenden Flüssigkeit, während das Auszentrifugieren bei höherer Tourenzahl und längerer Zeit die L.C.L.-Körperchen so gut wie vollständig in das Sediment schleudert. LEVINTHAL verwendete bei Filtrierversuchen „Gradokol“-Membranen und errechnete daraus die Größe der Körperchen mit 0,22—0,33 μ . Ihre schwere Filtrierbarkeit erklärt sich also aus ihrer Größe, welche die der Keime der Peripneumonie der Rinder und der Agalaktie der Ziegen erreicht (DOERR). Auf zellfreien Medien lassen sie sich nicht züchten, dagegen in Gewebsexplantaten (BEDSON und CANTI, LEVINTHAL). Für die *Darstellung* hat sich die vielerorts benutzte sehr einfache Färbung der in Methylalkohol fixierten Ausstriche nach CASTANEDA bewährt. Mit der Farblösung wird

Gepufferte Phosphatlösung pH 7,0	95 ccm
Formalin	5 ccm
LOEFFLERS Methylenblau	10 ccm

2 Minuten lang kalt gefärbt; dann werden die Ausstriche mit Wasser angespült und einige Sekunden mit wäßriger Safraninlösung nachgefärbt. Die Körperchen erscheinen himmelblau, die Endothelzellen und Leukocyten rot.

BEDSON empfiehlt auch die Färbung mit verdünnter GIEMSA-Lösung für 24 Stunden (1 Tropfen pro ccm) und folgender Differenzierung mit Orange G.-Tanninlösung. Die L.C.L.-Körperchen färben sich purpurn. BLAND und CANTI benutzen für ihre Gewebeskulturstudien ebenfalls die GIEMSA-Färbung, die ausgezeichnete Bilder von Kulturen gibt, die in flüssigem Medium gewachsen sind. Die Farbe wird in der Weise verdünnt, daß 2 Tropfen auf 1 ccm folgender Pufferlösung kommen:

KH_2PO_4	1 g
Na_2HPO_4	2 g
Dest. Wasser	1000 ccm

Vor der Färbung muß die Kultur in Kochsalzlösung gewaschen und in Methylalkohol für 5 Minuten fixiert werden. Dann folgt Abspülen in Pufferlösung, Entfernung des zentralen Explantatstückes mit einer heißen Nadel und schließlich 24 Stunden-Färbung mit verdünnter GIEMSA-Lösung bei Zimmertemperatur. Die gefärbte Kultur wird in Aceton differenziert, gereinigt mit Xylol und eingebettet in Balsam.

Für Präparate zu diagnostischen Zwecken eignet sich auch die Färbung mit gereiftem LOEFFLER-Methylenblau, mit verdünntem Carbofuchsin, mit polychromem Blau (BORREL-Blau) oder auch mit verdünntem Kresylblau.

K. HERZBERG hat bei seinen Versuchen zur Sichtbarmachung filtrierbarer Vira auch die L.C.L.-Körperchen in Klatschpräparaten ohne weitere Vorbehandlung mit einer ganz verdünnten Viktoriablaulösung färben können (1 Tropfen 3% Viktoriablau auf 10 ccm Aqu. dest. 10 Minuten färben). Mit dieser Methode ist es möglich, die Körperchen von den Erregern verschiedener anderer Viruskrankheiten wie Pocken, Varicellen, Geflügelpocken, Molluscum contagiosum, Ektromelie u. a. auch färberisch zu unterscheiden, da sich die Ansteckungstoffe der genannten Viruskrankheiten niemals mit einer so dünnen Farblösung darstellen lassen, wie es bei den L.C.L.-Körperchen der Fall ist.

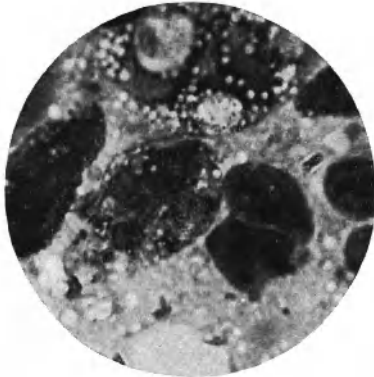


Abb. 14. Ausstrich aus dem Peritonealexsudat einer psittakosekranken Maus. Man erkennt in der mittelsten Zelle eine intracelluläre Viruskolonie. CASTANEDA-Färbung, 900fach.

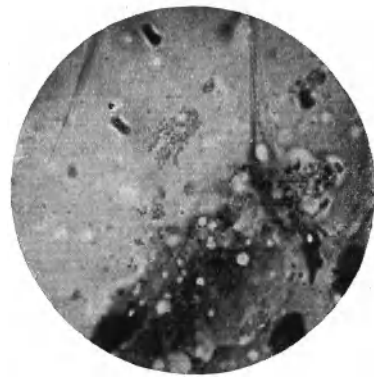


Abb. 15. Ausstrich aus dem Peritonealexsudat einer psittakosekranken Maus. Freie, extracellulär gelagerte Elementarkörperchen. CASTANEDA-Färbung, 900fach.

Unabhängig voneinander hatten LEVINTHAL, COLES und LILLIE 1930 auf das Vorhandensein jener kleinen oben beschriebenen kokkoiden Gebilde hingewiesen, die rund oder oval, einzeln oder in Klumpen erscheinen; letztere Anordnung ist Folge ihres intracellulären Wachstums. Während die Autoren 1930 auch bacilläre Formen beschrieben hatten, kamen BEDSON und Mitarbeiter zu der Auffassung, daß die Körperchen im allgemeinen typisch rund oder leicht oval seien. Sie sind etwas größer als die PASCHEN-Körperchen. Auch FORTNER und PFAFFENBERG sahen bei der CASTANEDA-Färbung in den intracellulär liegenden Viruskolonien neben den gleichmäßigen, himmelblau gefärbten Körperchen häufig auch noch leuchtend rot gefärbte, etwas größere und unregelmäßigere Körperchen. Die Regelmäßigkeit, mit der sich L.C.L.-Körperchen aus dem verschiedensten Material (Mensch, Papageienvogel, Kaninchen, Meer-schweinchen, Affe, Maus) nachweisen lassen, spricht schon für ihre Erreger-natur (Abb. 14 und 15).

Die Frage, ob die sog. Elementarkörperchen Einschlußkörperchen oder Erreger sind, ist ja für viele Viruskrankheiten erörtert. Wiewohl vor einer Verallgemeinerung der Befunde zu warnen ist, wächst doch die Wahrscheinlichkeit, bei einigen Viruskrankheiten Elementarkörperchen und Erreger zu identifizieren. Das gilt z. B. für die Geflügelpocken, wo WOODRUFF und GOODPASTURE 1929 und 1930 in schönen Versuchen zeigen konnten, daß sich das isolierte BOLLINGER-

Körperchen aus kleinen BORREL-Körperchen zusammensetzt, die den Erreger darstellen. In gleicher Weise sind auch die Experimente von LEDINGHAM 1931 über die spezifische Flockung der BORREL- und PASCHEN-Körperchen zu verstehen. Gerade auch für die PASCHEN-Körperchen gehen doch die Auffassungen dahin, sie als Erreger der Variola zu betrachten. Nach den Normen, die seit JAKOB HENLE und ROBERT KOCH für die ätiologischen Probleme der Infektionskrankheiten maßgebend sind, war die Kultur des Psittakosevirus sowie die krankmachende Wirkung der L.C.L.-Körperchen noch experimentell zu erweisen. Das ist gelungen.

Es sind besonders LEVINTHAL, BLAND und CANTI gewesen, die sich um die Züchtung des Virus in der Gewebekultur erfolgreich bemüht haben. Es gelingt in Kulturen von Hühnerembryogewebe, in dem das Virus Epithelzellen und Fibroblasten infiziert, in den Zellen wächst und dieselben dann allmählich zerstört.

Bei der Maus scheint die Zahl der L.C.L.-Körperchen mit der Virulenz des Virus parallel zu gehen. Daß sie sich nicht immer regelmäßig finden lassen, spricht nicht gegen ihre Erregernatur. S. P. BEDSON hat in wichtigen Experimenten den Nachweis für die Erregernatur der Körperchen zu erbringen versucht. Daß sich das Virus zentrifugieren läßt, hatten BEDSON und WESTERN schon 1930 gezeigt. Durch die Methode des Waschens und fraktionierten Zentrifugierens läßt sich aus einer Aufschwemmung virulenter Mäusemilz ein Sediment gewinnen, das lediglich aus zahlreichen kleinsten Körperchen besteht. Hierbei muß es sich entweder um die Erreger selbst oder um Körperchen handeln, an die das Virus adsorbiert ist.

Auf serologischem Wege gelang BEDSON die Trennung. Die gewaschenen Elementarkörperchen konnten durch ein Antipsittakosenserum vom Meerschweinchen (das mit Meerschweinchenvirus immunisiert war) agglutiniert werden, blieben aber unbeeinflusst durch ein Antimäusemilzserum, welches normale Mäusemilz ausflockte.

Außerdem wurden sie durch ein Antiherpessenserum nicht beeinflusst. Diese Resultate führten BEDSON zu dem Schluß, in den Elementarkörperchen den Erreger der Psittakose zu sehen.

Nach den Mitteilungen von BEDSON und BLAND aus den Jahren 1932 und 1933 und neuerdings auch von BLAND und CANTI 1935 durchläuft das Psittakosevirus sowohl im Tierkörper wie in der Gewebekultur bestimmte morphologische Veränderungen in regelmäßiger Folge. In der Milz von Mäusen konnten die Autoren in gesetzmäßiger Abhängigkeit von der seit der Impfung verstrichenen Zeit verschiedene mikroskopische Befunde erheben. Obwohl das Ausgangsmaterial Elementarkörperchen enthält, erscheinen die ersten Virusformen als homogene Massen. Das Psittakosevirus entwickelt sich durchaus intracellulär. Diese Homogenität der Zelleinschlüsse ist nur eine scheinbare. Es handelt sich um große Viruskörperchen, die in ein sich ebenso färbendes Einschlußmaterial eingebettet liegen. BEDSON läßt seine ursprüngliche Annahme von echten plasmodiumartigen Gebilden fallen; er hält das Virus für einen intracellulären bakteriellen Parasiten, dessen Frühstadien, wie auch bei anderen Bakterien, in großen Formen besteht. Aus diesen Virusfrühformen entwickeln sich die Elementarkörperchen. Der innerhalb von 48 Stunden ablaufende Zyklus läßt

sich mittels der Gewebekultur ziemlich genau festlegen. Es lassen sich 5 Stadien unterscheiden (BLAND und CANTI):

1. Unsichtbare Phase bis 8 Stunden nach Infektion (GIEMSA-Färbung). Abgesehen von zahlreichen Elementarkörperchen läßt sich noch kein Virus in den Zellen mit Sicherheit feststellen.

2. Phase der homogenen Plaques zwischen 8 und 24 Stunden nach Infektion. Pseudo-homogene Gebilde von runder oder ovoider Form. Ihre Entfärbung zeigt, daß es sich um



Abb. 16. Viruskolonie in einer Zelle (Zelleib unsichtbar). Mischung von größeren und kleineren Körperchen. Aus einer Gewebekultur mit Hühnerembryolunge. GIEMSA-Färbung, 48 Stunden nach Infektion, 900fach.



Abb. 17. Geplatzte Kolonie größerer Formen. Zellkern geschädigt. Hühnerembryolunge. 24 Stunden nach Infektion. GIEMSA-Färbung, 900fach.

Virusfrühformen handelt, die aus großen Körperchen bestehen, die in einer schwach gefärbten Matrix eingebettet sind. Im Dunkelfeld erscheinen um diese Zeit hellglänzende, in eine Kapsel eingeschlossene Ringe.

3. Phase der großen Formen, von ungefähr 18—24 Stunden nach Infektion. Große Körperchen, die in eine sich schwächer färbende Matrix eingebettet sind.

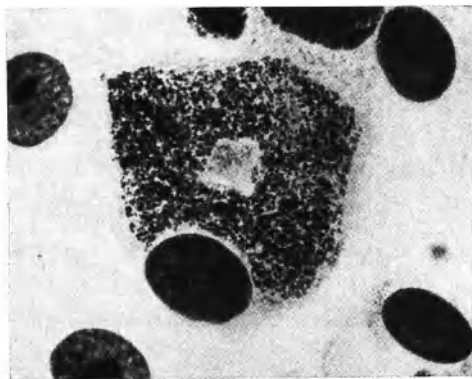


Abb. 18. Ringförmige Viruskolonie in einer Zelle. Die größeren Virusformen sind Klumpen von Elementarkörperchen. Aus einer Gewebekultur mit Hühnerembryolunge 72 Stunden nach Infektion. Giemsa-Färbung, 900fach.

4. Phase der Zwischenformen, 24 bis 48 Stunden nach Infektion. Virusnester mit verschiedener Größe und Färbbarkeit der Körperchen. Im Dunkelfeld werden mit dem Größerwerden der Kolonien die Ringe kleiner und heller.

5. Phase der Elementarkörperchen, von 48 Stunden an. Nester von Elementarkörperchen, die allmählich die Wirtszelle zersprengen.

Hierzu einige Abbildungen, die der Arbeit von I. O. W. BLAND und R. G. CANTI über Wachstum und Entwicklung des Psittakosevirus in Gewebekulturen entnommen sind (Abb. 16, 17, 18).

Ob die Elementarkörperchen an sich zur Vermehrung fähig sind, ist nicht erwiesen; gewinnen sie An-

schluß an eine passende Zelle, erscheinen sie jedenfalls in Gestalt großer Formen, die sich für kurze Zeit ohne Änderung ihrer Größe vermehren. Dann aber verkleinern sie sich allmählich und erreichen die Größe von Elementarkörperchen. 1933 hatte BEDSON zum erstenmal auf die verhältnismäßig geringe Virulenz der Frühformen auf Grund von Mäuseversuchen mit 16 Stunden und 48 Stunden altem Virus hingewiesen. Während 4 Mäuse, die mit 48stündigem

Virus geimpft waren, in 3 Tagen starben, gingen von den 8 mit 16stündigem Material (Virus-Frühformen) geimpften Mäusen 2 am 6., 2 am 7., 2 am 8. und 2 am 9. Tag ein. Diese Mäuse hatten alle die gleiche Virusmenge erhalten. BEDSON erklärt die Verschiedenheit der Resultate mit der größeren Schwierigkeit, die die großen Formen bei ihrem Eindringen in die Zellen haben, um ein geeignetes Wachstumsmilieu zu finden. Auch F. M. BURNET und M. PH. ROUNTREE fanden bei ihren Virusstudien am Brutei die von BEDSON und BLAND beschriebenen Formveränderungen des Psittakosevirus. $0,3 \mu$ bis 2μ große irreguläre Körperchen finden sich im Protoplasma der mehr oder weniger veränderten Ektodermzellen (42—44 Stunden nach Infektion des Eies). Vom 2. zum 3. Tag an vollzieht sich die Entwicklung des Virus zu den typischen kleinen L.C.L.-Körperchen, die sich dann in großer Zahl in jeder infizierten Zelle befinden. Die Verschiedenheit der Formen mag auch eine Milieufolge sein; jedenfalls sprechen Färbungsunterschiede (Rotfärbung der Frühformen, Blaufärbung der Spätformen nach CASTANEDA) auch für chemische Änderungen im Gefüge der Körperchen.

Gegen die BEDSONSchen Anschauungen bestehen aber gewisse Bedenken. In den Organen der zu verschiedenen Zeiten verendeten oder sterbend getöteten Mäuse lassen sich fast regelmäßig Elementarkörperchen und seltener zugleich die BEDSONSchen Körperchen nachweisen. Nach den am diagnostischen Tierversuch gemachten Beobachtungen unterliegt das gesamte Virus im Organismus offenbar nicht einem sich in gleichmäßiger Rhythmik abspielenden Entwicklungszyklus, wie das gleichzeitige Vorkommen von L.C.L.-Körperchen und BEDSONSchen Granula beweist. Der geschilderte Entwicklungsgang wurde auch nur in den Anfangsstadien der Gewebekultur beobachtet, jedoch nicht mehr, wenn einmal Elementarkörperchen aufgetreten waren. Schließlich läßt sich die Annahme eines Entwicklungszyklus auch schwer mit der von BEDSON betonten bakteriellen Natur des Keimes in Einklang bringen.

LEVINTHAL erklärt den im Organismus und in der Gewebekultur beobachteten Pleomorphismus als Nährbodenfolge. Dringt das Virus in eine gesunde Zelle ein, ist seine sofortige Vermehrung durch unbekannte Faktoren zunächst gehemmt. Die Teilungsintensität ist sehr verlangsamt. Die Viruspartikelchen nehmen infolge der Ansammlung von Nährstoffen an Größe zu und werden somit zu typischen Einschlußkörperchen. Sie liegen in einer Grundsubstanz eingebettet, welche zu diesem Zeitpunkt alle Einzelheiten verdeckt. Erst wenn die Abwehrkraft der Zelle nachläßt, indem sie der Vakuolisierung und Karyopyknose unterliegt und damit der eingedrungene Parasit die Oberhand erhält, setzen die Vermehrungsvorgänge stärker ein. Es entsteht ein ständig größer werdendes Virusnest kleinster unifermer Körperchen, durch das die Zelle zerstört wird. Dringt das Virus in eine primär geschädigte Zelle, kommt es sogleich zur Vermehrung der Elementarkörperchen, wobei sich zwar dann auch Zwischenformen wie Gebilde von Staphylokokkengröße, aber keine Matrix beobachten lassen. Die Verschiedenheit der großen und kleinen Formen erklärt sich nach LEVINTHAL aus dem Mißverhältnis zwischen Ernährung und Vermehrung der Körperchen.

Auch FORTNER und PFAFFENBERG können auf Grund ihrer Beobachtungen der Annahme eines Entwicklungszyklus nicht folgen.

Nach dem zuerst von WOODRUFF und GOODPASTURE angegebenen Verfahren, Virusarten, die auf den üblichen toten Nährböden nicht wuchsen, in der Chorion-

Allantois-Membran des Hühnereies zu züchten, versuchten FORTNER und PFAFFENBERG auch das Psittakosevirus zu kultivieren. Ausgangsmaterial war die 103. Mäusepassage des Virus „Böttcher“. Unsere Technik war folgende:

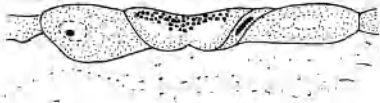


Abb. 19. Ei 18 Stunden nach Beimpfung. Virus-körperchen in einer geschwollenen Ektodermzelle. Auch die angrenzenden Zellen sind vergrößert, aber nicht proliferiert.

Bei der Erstbeimpfung führten wir ein Tröpfchen einer 10%igen Aufschwemmung von Milz und Leber einer akut erkrankten Maus ein.

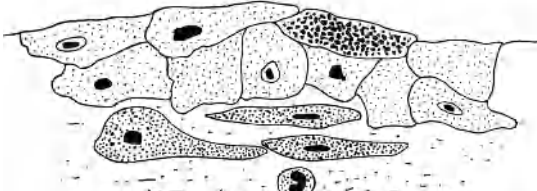


Abb. 20. Ei 26 Stunden nach Beimpfung. Epithelzellenproliferation in der Nachbarschaft einer virushaltigen Zelle. Die tiefer gelegenen Zellen nehmen eine längliche, der Oberfläche parallele Form an. Sie färben sich mit GIEMSA-Lösung intensiver.

des Brutschrankes gelüftet und täglich wird auch die Lage der Eier durch Drehung um 180° verändert. Zur Weiterverimpfung von Ei zu Ei wird die Einstichstelle in Pfennig-

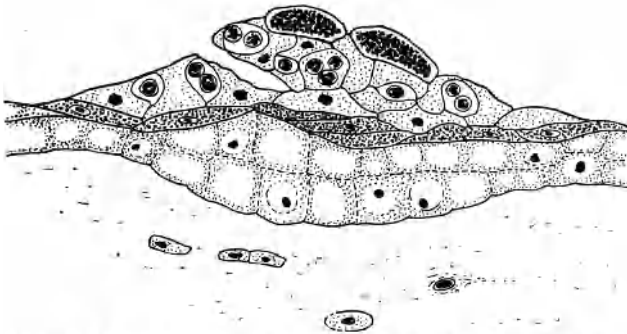


Abb. 21. Ei 44 Stunden nach Beimpfung. Epithelzellenproliferation weiter fortgeschritten. Auch die Zahl der infizierten Epithelzellen nimmt zu. Zuna großen Teil vakuolisieren und schwellen die proliferierten Epithelzellen und werden nekrotisch. Unter ihnen bildet sich eine neue Lage spindelig geformter, in GIEMSA-Präparaten intensiver gefärbter Epithelzellen. Einwandern eosinophiler Zellen.

stückgröße durch Ausbrechen der Kalkschale erweitert und die Schalenhaut mit einer Pinzette abgezogen, so daß die Chorion-Allantois-Membran zutage tritt. Diese erscheint bis auf eine gelegentliche schwache umschriebene Trübung nicht verändert. Schon der mikroskopische Abstrich, nach CASTANEDA gefärbt, zeigt meist die LEVINTHAL-Körperchen, oft in ungeheurer Menge. Ein Stück der Chorion-Allantois-Membran — eventuell auch die ganze Membran — wird herausgenommen, im Schüttelfläschchen mit Glasperlen geschüttelt und auf weitere Eier, 1:10 mit Bouillon verdünnt, mit der Glascapillare verimpft.

Es gelang auf diese Weise ohne Schwierigkeit, das Virus durch 20 Passagen zu führen, worauf der freiwillige Abbruch des Versuches erfolgte. Bei jeder Weiterverimpfung wurde das Impfmateriale auf seine Infektiosität in der Maus geprüft. Verdünnungen bis zu 1:10000000 gingen hier noch an. Häufig wurden auch die Embryonen, die meist lebten, auf ihren Virusgehalt an der Maus geprüft. Sie erwiesen sich ebenfalls immer positiv.

Befruchtete Eier wurden 8—12 Tage im Brutschrank bei 37° bebrütet; diejenigen Eier, die sich bei der Durchleuchtung als angebrütet erwiesen, wurden am Eiäquator in der Gegend des stärksten Schattens mit einer scharfen Scherenspitze so weit angebohrt, daß man mit einer sehr feinen Glascapillare eben eingehen

konnte. Die Capillare, die jedesmal frisch ausgezogen wird, durchstößt mit ihrer scharfen Spitze die Schalenhaut; der Inhalt fließt dann von selbst unter die Schalenhaut ab. Die kleine Stichöffnung der Schale und der Schalenhaut wird mit einem linsengroßen Tröpfchen von flüssig gemachten Paraffin verschlossen. Die beimpften Eier werden dann weitere 3 Tage bei 37° bebrütet. Im Brutschrank ist die Luft durch eine Schale mit Wasser feucht zu halten. Die Eier werden täglich 10—20 Minuten außerhalb

der Lage der Eier durch Drehung um 180° verändert. Zur Weiterverimpfung von Ei zu Ei wird die Einstichstelle in Pfennigstückgröße durch Ausbrechen der Kalkschale erweitert und die Schalenhaut mit einer Pinzette abgezogen, so daß die Chorion-Allantois-Membran zutage tritt. Diese erscheint bis auf eine gelegentliche schwache umschriebene Trübung nicht verändert. Schon der mikroskopische Abstrich, nach CASTANEDA gefärbt, zeigt meist die LEVINTHAL-Körperchen, oft in ungeheurer Menge. Ein Stück der Chorion-Allantois-Membran — eventuell auch die ganze Membran — wird herausgenommen, im Schüttelfläschchen mit Glasperlen

F. M. BURNET und PH. M. ROUNTREE kommen im wesentlichen in einer kürzlich erschienenen Arbeit zu denselben Ergebnissen.

Histologisch handelt es sich bei den umschriebenen Veränderungen der Chorion-Allantois-Membran um Reaktionen des Ektoderms. Schon 24 Stunden nach Impfung läßt sich Vergrößerung der infizierten und angrenzenden Epithelzellen beobachten. Schematische Zeichnungen von BURNET und ROUNTREE veranschaulichen dieses sowie die folgenden Stadien (Abb. 19, 20, 21, 22).

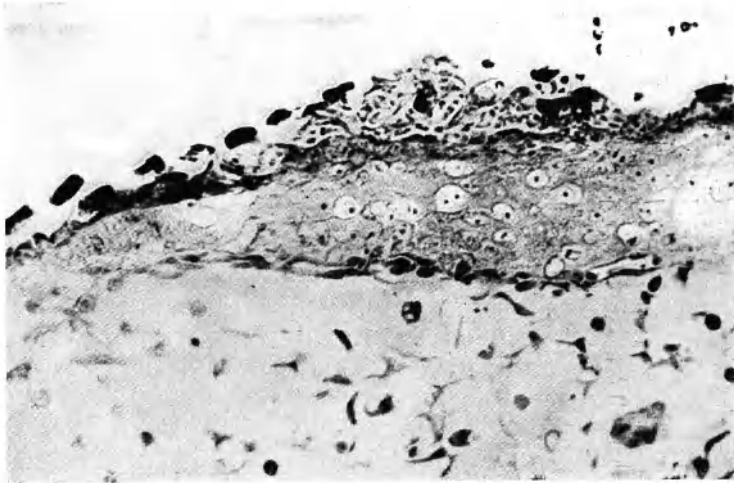


Abb. 22. Schnitt durch einen vollentwickelten Herd 3 Tage nach Beimpfung. Die dunkelgefärbten Zellen sind Epithelzellen, die mit Elementarkörperchen vollgepfropft sind. Im übrigen degenerierte, leukocyteninfiltrierte Epithelzellschicht, unter ihr eine intermediäre abgeplattete Epithelzellenlage und darunter eine Schicht blaßgefärbter größerer Zellen. CASTANEDA-Färbung, Vergrößerung 200fach.

Die makroskopisch sichtbaren opaquen Trübungen erscheinen histologisch als umschriebene Verdickungen der Ektodermepithelien. Das Entoderm zeigt keine charakteristischen Veränderungen. Es ist merkwürdig, daß BURNET und ROUNTREE weder histologisch noch experimentell eine Beteiligung des Embryo an der Erkrankung nachweisen konnten.

Die Methode der Züchtung des Psittakosevirus auf Bruteiern ist nicht nur für die Bemühungen, die Erregernatur der L.C.L.-Körperchen zu beweisen, bedeutungsvoll geworden, sondern erlaubt auch, für serologische Zwecke unabhängig von der Maus Virus zu gewinnen.

VII. Laboratoriumsdiagnose.

Mit der Kenntnis des Erregers ist die Laboratoriumsdiagnose auf eine feste Grundlage gestellt worden. Der Virusnachweis erfolgt heute in aller Welt so gut wie ausschließlich durch die *intrapéritoneale Überimpfung des Untersuchungsmaterials auf die weiße Maus*. In Ausnahmefällen werden gelegentlich auch Vögel, besonders Reisvögel dazu benützt. Vom Menschen sind besonders Blut, Sputum, Exsudate und Leichenorgane untersucht worden. BEDSON und seinen Mitarbeitern ist als ersten wiederholt der Nachweis des Virus im Blut gelungen; die überwiegende Mehrzahl dieser Untersuchungen fällt aber negativ aus. Das erklärt sich leicht aus den Feststellungen von K. F. MEYER und B. EDDIE,

wonach das Blut nur in den ersten 3 Tagen infektiös ist. Aus so früher Zeit kommt aber Blut selten zur Untersuchung. Am häufigsten führt die Sputumuntersuchung zum Erfolg. FORTNER und PFAFFENBERG führen sie nach der Zentrifugiermethode von K. F. MEYER und B. EDDIE aus:

Das Sputum wird mit Nährbouillon verdünnt, einige Minuten mit Glasperlen geschüttelt, über Nacht in den Eisschrank gestellt, dann mit 3500 Umdrehungen pro Minute $\frac{1}{2}$ Stunde lang zentrifugiert. Die überstehende Flüssigkeit wird in Menge von je 0,5 ccm 3 Mäusen einverleibt. Durch diese Vorbehandlung vermochten wir die vorzeitig tödenden Pneumokokkeninfektionen bei der Maus nach Sputumverimpfung, wenn auch nicht ganz auszuschalten, aber doch zu vermindern. Das von Vögeln stammende Untersuchungsmaterial, das wir ohne Vorbehandlung verimpfen, verursacht gelegentlich eine Infektion der Maus mit Breslaubacillen, die dann die Untersuchung auf Psittakose unmöglich machen kann.

K. F. MEYER überträgt gelegentlich das Sputum auch auf Reisvögel und kann damit erfolgreich Begleitinfektionen ausschalten. Die Sputumverimpfung führt aber trotz aller Vorsichtsmaßregeln bei Mäusen ziemlich häufig zu Mischinfektionen, der die Tiere dann in kurzer Zeit erliegen. Urin und Stuhl sind zum Virusnachweis ungeeignet. Dagegen sind Exsudate brauchbar. Auch aus Leichenorganen, besonders aus Lunge, Leber und Milz ist das Virus durch den Tierversuch oft nachgewiesen worden. Der erste Virusnachweis aus einer menschlichen Milz gelang in Deutschland FORTNER und PFAFFENBERG Anfang 1934. Auch hier hilft die Zentrifugiermethode, störende Mischinfektionen zu überwinden. Negativ verlaufende Laboratoriumsuntersuchungen sprechen natürlich nicht gegen das Vorliegen von Papageienkrankheit. Wenn man auch in der Regel zur Vermeidung von Virusverlusten unfiltriertes Sputum zur Untersuchung vorzieht, kann es doch in gewissen Sonderfällen notwendig werden, das Sputum vorher zu filtrieren, wenn der Keimgehalt sehr stark ist. Die von RIVERS und BERRY geübte Technik ist folgende:

Sputum wird mit 20—50 Volumeinheiten Fleischbouillon, p_H 7,8 versetzt, im Mörser unter Hinzugeben einer kleinen Menge Tonerde zerrieben, 10 Minuten bei 3000 Umdrehungen zentrifugiert und die obenstehende Flüssigkeit durch ein BERKEFELD-V-Filter filtriert bei einem Druck von 15—30 mm Hg. An 3 aufeinander folgenden Tagen erhalten einige Mäuse intraperitoneale Einspritzungen des Filtrates (bis 2 ccm). Die Tiere werden von RIVERS und BERRY 30 Tage beobachtet.

Auch in den Fällen, wo sich Bakterien der Salmonella-Gruppe bei Papageienvögeln finden, ist die Untersuchung auf das Psittakosevirus vorzunehmen, wenn Verdacht besteht; es ist, wie schon hervorgehoben, kürzlich von K. F. MEYER und B. EDDIE das gleichzeitige Vorkommen von Salmonella psittacosis und dem Psittakosevirus bei einigen Papageienvögeln erwiesen worden.

Der positive Mäuseversuch mit seinem typischen Sektionsbild und dem Befund von LEVINTHAL-Körperchen ist zur Zeit der sicherste Nachweis für die Psittakose. Direkt aus menschlichem Untersuchungsmaterial und bei Vögeln, ausgenommen den künstlich infizierten, läßt sich das Virus nur in Ausnahmefällen nachweisen. In der Literatur finden sich darüber einige Mitteilungen.

Die serologische Diagnose der Psittakose, wie sie in Form der *Komplement-bindungsreaktion* von BEDSON ausgearbeitet worden ist, gewinnt steigende Bedeutung für alle Fälle, in denen der Virusnachweis aus dem Blut und Sputum nicht gelingt und ein bestehender oder bestandener Psittakoseverdacht nicht erhärtet werden kann. Bei vielen Viruskrankheiten findet man neutralisierende Antikörper in zur Diagnostik genügender Menge vor. Daß dem bei der

Psittakose nicht so ist, haben BEDSON und WESTERN bereits 1930 und RIVERS und SCHWENTKER 1935 erneut hervorgehoben. Trotzdem konnte BEDSON 1933 mit dem Serum Psittakosekranker eine positive Komplementbindungsreaktion erreichen. Eine Erklärung für diese einander nicht entsprechenden Befunde liegt darin, daß das Psittakosevirus 2 verschiedene Antigene besitzt, deren eines zur Bildung neutralisierender Antikörper führt, deren Entwicklung nicht immer beobachtet werden kann (vgl. Kapitel VIII) und das andere komplementbindende Antikörper produziert (BEDSON). Ein Antigenkomplex ist übrigens auch für das Vaccinevirus von CRAIGIE und WISHART 1934, von HUGHES, PARKER und RIVERS 1935 nachgewiesen worden. Die Technik der Komplementbindungsreaktion nach BEDSON ist folgende:

Sie entspricht der von BEDSON und BLAND 1929 auch für andere Viruskrankheiten angegebenen. Das spezifische Antigen besteht in einer 5%igen Aufschwemmung virulenter Mäusemilz in steriler Kochsalzlösung. Im frischen Zustand enthält sie eine gewisse Menge Komplement, die den Ausfall der Reaktion stört, wenn man das Antigen nicht für 30 Minuten auf 50° erhitzt. Diese Prozedur zerstört die spezifische Wirkung nicht. Man kann die frische Aufschwemmung aber auch für eine Woche in den Eisschrank bei einer Temperatur von +4° C stellen, wodurch der größte Teil des Komplementes inaktiv und damit das Antigen gebrauchsfähig wird. Die Haltbarkeit dieser Antigene variiert beträchtlich. Einige behalten ihre antigenen Eigenschaften unverändert für mehrere Monate, andere verlieren sie schon in wenigen Wochen. Die Gründe für dieses verschiedene Verhalten sind bisher nicht bekannt. Die antikomplementäre Aktivität des Antigens muß ständig mitgeprüft werden. Ein Antigen ist nur dann verwendungsfähig, wenn es auch auf die kleinste hämolytische Komplementdosis reagiert. Als Kontrollantigen wird die 5%ige Aufschwemmung einer normalen Mäusemilz benutzt. Das zu prüfende Serum findet in einer Menge von 0,1 cem in einer Verdünnungsreihe von 1:1 bis 1:8 Verwendung. Daß bei dem Versuch ein Psittakoseserum mit bekanntem Komplementtiter und normale Menschen sera als Kontrolle mitlaufen, ist selbstverständlich. Alle Sera werden für 30 Minuten bei 56° inaktiviert. Das Antigen wird in einer Menge von 0,1 cem und das Komplement in der zweifachen hämolytischen Mindestdosis verwendet. Das Gesamtvolumen jedes Röhrchens beträgt 0,8 cem. Nach 2—3 Stunden Bindung bei Zimmertemperatur werden 0,2 cem der sensibilisierten Blutkörperchen hinzugefügt und das Gemisch dann für 30 Minuten in ein Wasserbad von 37° gestellt. Dann erfolgt die erste Ablesung, die zweite nach 24 Stunden Zimmertemperatur.

Die mit der BEDSONSchen Komplementbindungsreaktion erzielten Resultate ergaben ein durchaus sicheres Ergebnis, das mit dem klinischen und tierexperimentellen Befund gut übereinstimmt (HEGLER). Freilich erfordert die Methode nicht nur eine sorgfältige Technik, sondern auch serologische Erfahrung. Sera mit positiver Wa.R. geben mit dem Psittakoseantigen pseudopositive Resultate. Wielange die Komplementablenkung positiv bleibt, ist noch nicht erwiesen; gewisse Beobachtungen an Kranken und immunisierten Meerschweinchen scheinen dafür zu sprechen, daß die Psittakoseantikörper nicht allzu lange im Blutserum des Menschen nachgewiesen werden können.

In diesem Zusammenhang müssen schließlich noch die „Dresdner Stäbchen“ (SUEPFLE-REINECK-HOFMANN) Erwähnung finden. Die Erwartungen, die man an ihre diagnostische Verwendbarkeit geknüpft hatte, haben sich nicht ganz erfüllt.

1930 berichteten SUEPFLE, REINECK und HOFMANN über bakteriologische und serologische Befunde, die anlässlich der Psittakoseepidemie von 1929/30 in Sachsen erhoben werden konnten. Sie bezeichneten es als wahrscheinlich, daß die beschriebenen sog. „Dresdner Stäbchen“ in einer ätiologischen Beziehung zur Psittakose stehen, obwohl sie die Bakterien nicht als Erreger der Psittakose ansahen. Die Autoren reihen alle von ihnen gezüchteten Stämme

in die Salmonellagruppe ein, während KAUFFMANN auf Grund der Untersuchung zweier „Dresdner Stämme“ und eines Hamburger Stammes zur Auffassung kommt, sie zur Coligruppe zu zählen. Offenbar handelt es sich um eine Vielheit von Stämmen, wie sie z. B. als Keime der Coli-Typhusgruppe von K. GUENTER, als *B. enteritidis* Breslau in neuerer Zeit von DAVID und EIDHERR, von BEAUDETTE, BARROS, BERGE u. v. a. beschrieben worden sind. K. F. MEYER und B. EDDIE teilen neuerdings entsprechende Beobachtungen über eine Sonderform der Salmonellagruppe, *Salmonella psittacosis* mit. SUEPFLE, REINECK und HOFMANN schreiben ihren „Dresdner Stäbchen“ im Organismus die Bildung psittakosespezifischer, teilweise lange nachweisbarer Agglutinine zu. Sie prüften 1931 das Serum von 21 Personen, die vor mehr als Jahresfrist in Sachsen an Psittakose erkrankt und inzwischen wieder völlig genesen waren, auf seinen Gehalt an Agglutininen gegen die „Dresdner Stäbchen“. Der Agglutinationstiter, der 1 Jahr vorher in sämtlichen untersuchten Proben 1:100 bis 1:600 betragen hatte, war bei diesen Untersuchungen noch in 3 Fällen 1:400 und in 3 Fällen 1:50; die übrigen 15 Fälle zeigten bei 1:50 eine negative Reaktion. EIGLER berichtet 1931 über positive Agglutinationsergebnisse mit dem „Dresdner Stäbchen“ und dem Serum Psittakosekranker. Sera von Gesunden oder von Personen, die an anderen Krankheiten litten, ergaben niemals eine positive Reaktion. Auch nach den letzten Erfahrungen der Landesstelle für öffentliche Gesundheitspflege in Dresden konnten bei sicheren Psittakosefällen Agglutinine gegen die „Dresdner Stäbchen“ nachgewiesen werden, während in Kontrollversuchen keine Agglutination zu beobachten war. Immerhin betonen SUEPFLE und HOFMANN das Vorkommen von Ausnahmen. Nicht in allen Fällen können Agglutinine nachgewiesen werden. ELKELES und SCHNEIDER sahen auf Grund eigener Agglutinationsuntersuchungen keinen sicheren Unterschied zwischen Psittakose und anderen Krankheiten. Es ist jedenfalls auch nach den Erfahrungen von FORTNER und PFAFFENBERG sicher, daß in einem bisher nicht feststehenden Prozentsatz von Psittakoseerkrankungen die Agglutinationsprobe negativ ausfällt. Die Ergebnisse der Dresdner Autoren sind bisher von den englischen und amerikanischen Psittakoseforschern nicht bestätigt worden. Die bisherigen Beobachtungen sind noch zu gering, um daraus bindende Schlüsse ziehen zu können. Die Wahrscheinlichkeit spricht dafür, daß es sich bei den Agglutinationen um unspezifische Reaktionen handelt. Eine Erklärung ist zur Zeit nicht möglich. Die weitere Entwicklung bleibt abzuwarten. Übrigens konnte BEDSON, wie schon im Kapitel VI erwähnt, zeigen, daß gewaschene L.C.L.-Körperchen durch Antipsittakoseserum agglutiniert werden. Hierbei handelt es sich um eine spezifische Reaktion.

Einsendung von Untersuchungsmaterial.

a) Vom Menschen: Blut soll möglichst aus den ersten Krankheitstagen stammen; Sputum soll in größerer Menge während 24 Stunden gesammelt werden; unter den Leichenorganen sind am geeignetsten für den Virusnachweis Lunge und Milz, die möglichst steril zu entnehmen und in sterilen Gläsern in eine aufsaugende Umhüllung verpackt zu versenden ist.

b) Von Vögeln: Der Transport von lebenden Vögeln ist möglichst zu vermeiden. Das Töten der Vögel erfolgt am besten mit Chloroform in einem geschlossenen Gefäß; die toten Vögel werden mit Lysollösung befeuchtet. Die

Einsendung der Leichenorgane und der toten Vögel muß besonders schnell (durch Boten oder als Eilsendung) und unmittelbar geschehen.

VIII. Immunität.

Weder in Bezug auf die natürliche Resistenz noch auf die erworbene Immunität bestehen stärkere Unterschiede zwischen den Virusarten und den anderen Infektionsstoffen. Innerhalb des Psittakoseproblems ist weder die eine noch die andere Immunitätsform in ihrer Bedeutung völlig geklärt. Dazu kommt, daß diese Verhältnisse für jede Tierart verschieden sind und gesondert geprüft werden müssen.

Bei *Papageienvögeln* schützt das Überstehen einer Infektion gegen eine Reinfektion (BEDSON und WESTERN, RIVERS, BERRY und RHOADS, RIVERS, BERRY und SPRUNT).

Bei *weißen Mäusen* konnten zunächst RIVERS und BERRY nur einen geringen, wenn überhaupt einen Schutz bei der Reinfektion feststellen. Dagegen hatten BEDSON und FORTNER und PFAFFENBERG klare positive Ergebnisse. Ersterer konnte sie mit Formolvirus aktiv immunisieren, letztere konnten in zahlreichen Versuchen feststellen, daß Mäuse, die eine intraperitoneale oder eine Fütterungsinfektion mit lebendem Virus überstanden hatten, gegen die tausendfach tödliche Dosis von homologem und heterologem Virus geschützt waren. Mit lebendem Virus vorbehandelte *Kaninchen* zeigten bei intracerebraler Nachimpfung keine Fieberreaktion im Gegensatz zu den Kontrolltieren (RIVERS und BERRY). *Affen*, die eine Psittakosepneumonie überstanden hatten oder intramuskulär mit lebendem Virus vorbehandelt waren, zeigten gegen die intratracheale Reinfektion einen gewissen Schutz (RIVERS und SCHWENTKER). Auch bei Menschen dürfen wir einen gewissen Schutz gegen Reinfektion annehmen. Immerhin ist dieser Schutz nicht absolut. Es gibt Reinfektionen. Bis vor kurzem waren keine zweimaligen Erkrankungen bei Menschen beschrieben. Wir entnehmen aus einem Bericht über die Tagung des Internationalen Gesundheitsamtes 1935 die Notiz, daß ein Beamter des Gesundheitsdienstes der USA., der erstmalig 1928 erkrankt war, 1935 nochmals sehr schwer an Psittakose erkrankte. Der 2., bisher bekannt gewordene Fall einer Wiedererkrankung an Psittakose betrifft einen Laboranten des Institutes „Robert Koch“, der im Jahre 1930 mit Psittakose-Laboratoriumsarbeiten beschäftigt unter Symptomen erkrankte, die zu der Diagnose Psittakoseverdacht Anlaß gaben. Anfang des Jahres 1936 erkrankte dieser nun 61jährige Mann erneut (er arbeitete seit wenigen Wochen wieder im Psittakoselaboratorium) an einer mittelschweren Psittakose; in seinem Sputum konnte das Virus nachgewiesen werden. Die verhältnismäßige Seltenheit von menschlichen Psittakoseerkrankungen und die Tatsache, daß der einmal genesene Mensch sich in der Regel einer zweiten Infektion durch Vermeidung des Umganges mit Sittichen entziehen wird, ist der Grund dafür, daß bisher keine weiteren Psittakose-Zweiterkrankungen bekannt geworden sind. Die Tatsache von Reinfektionen ist nicht überraschend. Eine Infektionsimmunität braucht ja auch nicht unbegrenzt anzuhalten. Welcher Art ist nun die aktive Immunität? In den hierzu vorliegenden Untersuchungen versuchte man anfänglich den Nachweis von neutralisierenden bzw. schützenden Antikörpern im Serum. Man mischte Serum und Virus in vitro und nach einer

gewissen Einwirkungszeit wurde das Gemisch Versuchstieren (meist weißen Mäusen) einverleibt, oder man spritzte Serum und Virus getrennt in wechselnden Zeitabständen der weißen Maus ein. Vorläufige Untersuchungen bei Papageienvögeln von MEYER und EDDIE haben gezeigt, daß der Immunitätszustand nicht vom Vorhandensein neutralisierender humoraler Antikörper abhängt. Dagegen fanden BEDSON und WESTERN bei den mit Formolvirus immunisierten Mäusen derartige Antikörper. Bei ihren durch wiederholte intramuskuläre Injektion vorbehandelten Kaninchen fanden FORTNER und PFAFFENBERG keine Schutzkörper. Bei immunen Affen ließ sich in den meisten Fällen eine gewisse Menge von neutralisierenden Antikörpern nachweisen (RIVERS und SCHWENTKER). Der Versuch des Nachweises von Schutzkörpern im menschlichen Rekonvaleszentenserum führte bei BEDSON und WESTERN, bei FORTNER und PFAFFENBERG und zunächst auch bei BERRY zu negativen Ergebnissen. Spätere Versuche von RIVERS und SCHWENTKER ergaben aber doch wenigstens in einem Teil der von ihnen untersuchten Rekonvaleszenten sera Schutzkörper. Auch S. P. BEDSON rechnet in einer kürzlich erschienenen Arbeit über die Komplementbindungsreaktion mit dem Vorhandensein neutralisierender und komplementbindender Antikörper. Das Psittakoseantigen ist komplexer Natur und ähnlich dem Variolavaccineantigen zur gleichzeitigen Bildung verschiedener Antikörper imstande. Besonderes Interesse beanspruchen weitere Ergebnisse von RIVERS und SCHWENTKER. Sie behandelten 7 Laboratoriumsarbeiter zum eventuellen Schutz gegen Laboratoriumsinfektionen mit wiederholten Dosen von lebendem Virus intramuskulär vor und erhielten bei ihnen neutralisierende Antikörper im Serum. Die Versuche spielten sich kurz geschildert in folgender Weise ab: Bei einem Freiwilligen, der nie eine Psittakoseerkrankung überstanden hatte, und bei einem anderen mit neutralisierenden Antikörpern nach einer vor $\frac{1}{2}$ Jahre überstandenen Psittakose wurden in wöchentlichen Intervallen 6 intramuskuläre Injektionen einer 10%igen Emulsion aus einer Psittakose-Mäusemilz vorgenommen (1:1000, 1:500, 1:200, 1:100, 1:20, 1:10). Die erste Impfung enthielt 10000, die letzte 10000000 tödliche Mäusedosen. 1—2 Wochen nach der ersten und 2—4 Wochen nach der letzten Injektion erfolgte die Untersuchung des Serums auf Antikörper. Die intramuskulären Injektionen vertrugen die 2 Versuchspersonen ohne besondere Krankheitserscheinungen. Im ersten Fall kam es nach der 2. Injektion zu kurzdauernden Frostanfällen. Im Serum konnten neutralisierende Antikörper nachgewiesen werden. Bei einer Person, welche $3\frac{1}{2}$ Jahre zuvor eine Psittakose überstanden hatte und keine neutralisierenden Antikörper mehr im Serum besaß, wurde 0,5 ccm einer Verdünnung 1:100 intramuskulär gegeben. Die Impfung führte nur zu leichtem Unbehagen. Hier kam es ziemlich schnell zum Erscheinen von Antikörpern. 4 weitere Menschen wurden in ähnlicher Weise wie die beiden ersten vacciniert. Es kam zu keiner deutlichen Erkrankung, lediglich bei 2 von ihnen zu vorübergehendem Unbehagen mit geringen Temperatursteigerungen. Neutralisierende Antikörper waren nachweisbar.

Der Schutzkörpergehalt des menschlichen Serums nach dem Überstehen einer spontanen Psittakose ist also nach den vorliegenden Experimenten zum mindesten sehr unregelmäßig.

Im übrigen scheint die erworbene Immunität überhaupt nicht in erster Linie auf humoralen Schutzkörpern zu beruhen, sondern auf dem Verbleiben

des Virus in den Körperzellen (nicht im Blute). Die Immunität ist bei Mäusen und Vögeln infektionsgebunden.

FORTNER und PFAFFENBERG konnten noch eine besondere Auswirkung dieser Infektionsimmunität feststellen. 4 Mäuse, die eine Fütterungs- bzw. eine intraperitoneale Impfung — Erstimpfung — ohne äußere Krankheitszeichen überstanden hatten, wurden 27, 34, 43, 61 Tage darauf mit der 1000fach tödlichen Dosis intraperitoneal nachgeimpft. Diese Dosis, die normale Mäuse in etwa 5 Tagen tötet, blieb ohne jede Wirkung. 25, 22, 16, 11 Tage nach der Nachimpfung starben die Tiere an chronischer Psittakosepneumonie (Virusnachweis in der Lunge), die sich aus der Erstimpfung entwickelt hatte. Die Nachimpfung oder besser gesagt, die Superinfektion mit der 1000fach tödlichen Dosis war also bei den 4 Mäusen auf einen Zustand aktiver Immunität gestoßen, und daher wirkungslos geblieben.

Ob auch beim Menschen, der eine Psittakose überstanden hat, die anzunehmende Immunität an das Verbleiben von Virus etwa in den Reticuloendothelien gebunden ist, wissen wir nicht. Es fehlen dafür die experimentellen Unterlagen, die kaum zu erbringen sind, obwohl schon im Hinblick auf die Impfungen von RIVERS und SCHWENTKER am Menschen mit lebendem Virus eine Klärung erwünscht wäre. Im Sputum allerdings scheint das Virus mit der klinischen Genesung zu verschwinden. FORTNER und PFAFFENBERG konnten in einem Fall das Virus bis zum 26. Krankheitstage fast täglich nachweisen, in weiteren 37 Tagen der Genesung aber nicht mehr.

Nun zur Frage der latenten Infektion und der natürlichen Resistenz. Bei den Sittichen ist das Vorkommen latenter Infektionen sehr häufig und wie schon betont, von größter epidemiologischer Bedeutung. Auch Mäuse können das Virus beherbergen, ohne daß sie jemals klinische Erscheinungen gezeigt haben. Über die Rolle, welche die natürliche Resistenz beim Menschen spielt, wissen wir nichts Genaues. Es ist auffallend, daß auch unter besonders Exponierten (Vogelhändlern) nicht *mehr* Psittakoseerkrankungen vorkommen. Es muß auch mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß manche Personen analog dem Verhalten der Sittiche und Mäuse durch latente Infektion eine Immunität erworben haben. Hiergegen spricht allerdings die Tatsache, daß auch Leute, die jahrelang mit Vögeln zu tun hatten, zuweilen schlagartig ebenso intensiv und schnell erkranken können, wie zufällig frisch hinzugekommene Personen. Auch das jahrelange Experimentieren mit Vögeln und Psittakosematerial verleiht keine allmählich erworbene aktive Immunität, wie Laboratoriumsinfektionen eindringlich beweisen.

IX. Weitere Forschungsergebnisse mit dem Psittakosevirus im Laboratorium.

Hier seien noch einige Laboratoriumsergebnisse ohne Anspruch auf Vollständigkeit erwähnt, soweit sie nicht in den vorher gehenden Kapiteln schon besprochen wurden.

Fortführung in Mäusepassagen. Für Laboratoriumszwecke erfolgt die Fortführung des Virus am zweckmäßigsten in Mäusepassagen. FORTNER und PFAFFENBERG führten das erste in Deutschland beim Menschen, und zwar in der Milz nachgewiesene Virus „Böttcher“ Mitte Mai 1935 in der 140. Passage weiter.

Es behält seine hohe Infektiosität für Mäuse; 0,5 cem einer Verdünnung von 1:1000000 töten das Tier bei intraperitonealer Infektion in ungefähr 9 Tagen; nur wenn das Virus zwischen den Mäusepassagen 1—2 Wochen im Tiefkühler bei -18° lagert, sinkt seine Infektiosität um ein Geringes, um das 10fache. In der 104. Passage wurde die Virulenz für den Kanarienvogel geprüft, und zwar wurden 3 Vögeln je 0,5 cem einer Verdünnung 1:100 intramuskulär eingespritzt. Die Tiere starben nach 8 bzw. 9 bzw. 33 Tagen an Psittakose. Die Virulenz für Kanarienvogel hatte also durch die Mäusepassage nicht abgenommen. Daß das Virus seine Pathogenität für den Menschen nicht verloren hat, geht aus einer Laboratoriumsinfektion hervor.

Kontaktinfektionsversuche (FORTNER und PFAFFENBERG). Es mußte die Frage geklärt werden, ob bei unseren diagnostischen Versuchen die Gefahr besteht, daß sich Mäuse spontan anstecken.

Zu diesem Zwecke wurde in 44 Versuchen je 1 Maus zu je 2 intraperitoneal infizierten ins gleiche Glas gesetzt und dort während der Krankheit der infizierten Tiere — diese starben nach 4—6 Tagen — und wochenlang darüber hinaus belassen. 10 verschiedene Virusstämme (2 von Menschen, 8 von Vögeln) wurden in den Versuchen benützt. Es starben nun tatsächlich 2 Mäuse an Psittakose, wobei der auffallendste Sektionsbefund eine braune Hepatisation der Lunge war, deren Spezifität durch Weiterimpfung sichergestellt wurde. Die Weiterimpfung der Milzen von 4 weiteren nach Wochen äußerlich gesund getöteten Mäusen auf eine einzige Maus ergab ebenfalls Psittakose. Es hatte sich also unter den 4 Mäusen noch mindestens 1 latent infiziert. Die Frage, ob sich Mäuse spontan anstecken können, war also in bejahendem Sinne entschieden unter der Voraussetzung, daß man kranke und gesunde ins gleiche Glas sperrt. Dafür, daß sich Mäuse an kranken Tieren im gleichen Stallraum, aber in verschiedenen Gläsern untergebracht, anstecken, haben wir bei unseren diagnostischen und wissenschaftlichen Versuchen an mehreren 1000 Mäusen keinen Anhaltspunkt gefunden.

Konservierungsversuche (FORTNER und PFAFFENBERG). Milzen von akut infizierten Mäusen wurden verschieden lang ohne Zusatz aufbewahrt; zur Prüfung wurden sie dann 1:10 in Nährbouillon verdünnt intraperitoneal auf Mäuse weiterverimpft.

67 Milzhälften von akut erkrankten Mäusen, die mit verschiedenen Virusstämmen geimpft worden waren, wurden ohne Zusätze im Tiefkühler bei -18° verschieden lange Zeit — 6—13 Monate — aufbewahrt. Die Aufbewahrungszeiten verteilen sich gleichmäßig auf diese Monate. Bei der Mäuseimpfung — 2 Mäuse für jede Milz — erwiesen sich aber nur noch 10 Proben infektiös. Diese positiven Proben verteilen sich auf die Aufbewahrungszeiten von 6—8 Monaten, mit einer einzigen Ausnahme: hier erwies sich die Probe noch nach 11 Monaten infektiös. Aber auch die positiven Proben enthielten nur noch wenig oder abgeschwächtes Virus; denn die dichte Milzaufschwemmung tötete nur verzögert, manchmal überhaupt nur 1 von den beiden Mäusen, oder erzeugte latente Infektionen.

Aufbewahrung bei $+4^{\circ}$ C. 3 Versuche mit Virus „Böttcher“.

3 verschiedene Milzen, 117, 110, 110 Tage aufbewahrt, machen die Mäuse a, b und c nicht krank. Die 3 Mäuse wurden nach 25 Tagen mit dem gleichen Virus nachgeimpft. Dabei schied Maus b nach 2 Tagen durch eine interkurrente Krankheit aus. Maus a und c erwiesen sich immun und wurden nach 16 Tagen gesund getötet. Bei der Weiterimpfung ihrer Milzen auf Mäuse zeigte sich Maus a als Virusträgerin, Maus c als Nichtvirusträgerin.

Das Virus ist glycerinresistent (K. F. MEYER und B. EDDIE). Milzen, die von kranken Sittichen gewonnen und in 50% gepufferter Glycerinlösung bei 2— 4° gehalten wurden, erwiesen sich 36 und 66 Tage infektionstüchtig, nicht aber mehr am 102. Tag. 2 Menschenlungen, die im Glycerin aufbewahrt waren, ergaben nach 40-, 48- und 50tägiger Lagerung im Eisschrank positive Impfergebnisse (K. F. MEYER und B. EDDIE). Was die Frage der Trocknung des Virus zum Zwecke der Aufbewahrung anbelangt, so hängt die Widerstandsfähigkeit des Virus von der Beschaffenheit des Materials ab, an dem das Virus getrocknet wird.

„Virushaltige Milzen, die ohne Zeitverlust über Calciumchlorid oder Phosphorpentoxyd getrocknet wurden, behielten nach Aufenthalt bei 4° ihre Ansteckungsfähigkeit noch nach 45—59 Tagen; unter den gleichen Bedingungen ergab ein Versuch bei einer Reihe von Sittichmilzen sogar einen positiven Ausfall nach 277 Tagen.

Virushaltiges Kloakenmaterial an Filterpapier oder in Petrischalen über Calciumchlorid getrocknet und bei Zimmertemperatur gehalten, erwies sich nach 24 Stunden nicht mehr infektionstüchtig. Wurde es nach der Trocknung sofort in den Eisschrank gebracht, hielt es sich etwas länger. So wurde in einem Falle am 4. Tage noch eine abgeschwächte Infektion erzielt, nicht mehr aber am 8. bzw. 12. Tage. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, die hohe Infektiosität gewisser Sittiche zu erklären, wie sie sich bei den verschiedenartigen Hausepidemien erwiesen hat. Wir haben den Kehrricht aus Käfigen, in denen kranke Tiere gehalten wurden, die sogar teilweise starben, in Bouillon bei Eisschranktemperatur ausgezogen, bisher aber nur negative Ergebnisse erhalten“ (K. F. MEYER und B. EDDIE).

Desinfektionsversuche. Milz und Leber von akut erkrankten Mäusen in kleineren Stückchen oder auf dem Boden einer Petrischale zerrieben oder in 10%iger wäßriger Emulsion in dünner Schicht wurden 20 oder 24 Stunden bei Zimmertemperatur in einem Raum der Einwirkung von Formaldehydgas ausgesetzt.

Der Versuchsraum umfaßte 40 cbm; gebraucht wurde 1 Liter Formalin und 1½ Liter Wasser. In 8 Versuchen ergab sich, daß das Virus in jedem Falle abgetötet wurde, wie durch die Mäuseimpfung sich herausstellte. Von einer 10%igen Aufschwemmung von Milz und Leber einer akut erkrankten Maus wurde je 1 Pipettentropfen auf den Boden eines kleinen Röhrchens gegeben. 8 solcher Röhrchen wurden bei Zimmertemperatur und Tageslicht, 8 im Brutschrank bei 37° aufbewahrt. Die ersteren waren nach 6 Stunden noch nicht, wohl aber nach 24 Stunden eingetrocknet. Die letzteren waren bereits nach 3 Stunden eingetrocknet. Nach verschiedenen Tagen wurde der trockene Inhalt mit je 0,5 ccm Bouillon aufgenommen und in die Bauchhöhle der Maus eingespritzt. Von den Zimmertemperatur-Röhrchen wurde je eines nach 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 und 10 Tagen geprüft. Nur die 3-, 4- und 5tägigen Proben erwiesen sich noch als infektiös. Von den 37°-Röhrchen wurde je eines nach 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 und 8 Tagen geprüft. Nur die 1tägige Probe erwies sich noch als virushaltig. Die geimpfte Maus erkrankte zwar nicht an Psittakose, erwies sich jedoch bei der Weiterverimpfung ihrer Milz als Virusträgerin.

Das gleiche Ausgangsmaterial wie im vorhergehenden Versuch wurde in Menge von je 2 Pipettentropfen auf 6 kleine Röhrchen verteilt und 1, 2, 3, 4, 20 und 24 Stunden im 60°-Schrank belassen. Sämtliche Proben erwiesen sich daraufhin im Tierversuch nicht mehr infektiös.

2,5%iges Kresolwasser bei Zimmertemperatur tötete das Virus in einer Mäuseorganaufschwemmung nach 15, 30, 60, 120 Minuten ab.

Virushaltige, frische Milz der Maus wurde auf glatte Objektträger ausgestrichen und wie zum Färben getrocknet oder in Hohlschliffobjektträgern etwas dicker aufgetragen und getrocknet, sodann in die Färbewanne mit Methylalkohol bestimmte Zeit versenkt. Dann wurde das Material abgekratzt, mit Kochsalzlösung aufgenommen und intraperitoneal auf die Maus verspritzt. Das Ergebnis war, daß das Virus nach 10 Minuten langer Fixierung in einem Falle abgetötet war, in einem anderen nur noch zu einer chronischen Erkrankung führte. Nach 15 und 20 Minuten war es sicher abgetötet (FORTNER und WEBER).

Untersuchungen von K. F. MEYER und B. EDDIE über die **Hitzeempfindlichkeit** des Virus ergaben, daß die Erwärmung von virushaltigen Milzaufschwemmungen bei 55° für 30 Minuten nicht immer genügt, um das Virus unwirksam zu machen oder abzutöten. Das erfolgt dagegen durch eine Erhitzung auf 70° für 45 Minuten oder 80° für 30 Minuten und 100° für 10 Minuten.

Genauere Untersuchungen zur Frage der Virulenzunterschiede stammen von K. F. MEYER und B. EDDIE. Der Grad der Leichtigkeit, mit der Stämme durch Mäusepassagen fortzuzüchten sind, ist verschieden groß. Sputumstämme

und solche von epidemisch erkrankten Vögeln sind virulenter als die von australischen und südamerikanischen stammenden Stämme. Unterschiede in der individuellen Empfänglichkeit der Mäuse fallen fort, da die Autoren mit Tieren arbeiteten, die alle aus derselben Zucht stammten und die Passage mit der ersten, unter typischen Erscheinungen gestorbenen Maus angesetzt wurde. Die Virulenz pflegt im Verlaufe der Passagen zu steigen; ein „Virus fixe“ entwickelt sich dagegen nicht.

X. Schutzmaßnahmen im Laboratorium und Laboratoriumsinfektionen.

Versuchsstall und Tiersektionsraum sind am besten in besonderen Häusern bzw. in Räumen unterzubringen, die gegen anderweitige Laboratoriumsräume weitgehend isoliert sind (besondere Eingänge usw.). Die Zahl der Mitarbeiter ist auf das notwendige Mindestmaß zu beschränken. Der Personalverkehr von anderen Laboratorien in die Psittakoseabteilung hat zu unterbleiben. McCoy beschreibt eine Laboratoriumsepidemie aus der Zeit vom 16. Januar bis zum 15. März 1930 unter dem Personal des hygienischen Laboratoriums in Washington. Hier erkrankten 11 Personen; nur 2 von diesen waren in direktem Kontakt mit infizierten Vögeln gewesen; bei den übrigen 9 ließ sich das Zustandekommen der Infektion nicht genau ermitteln, obwohl auch in diesen Fällen die infizierten Vögel als Quelle angesprochen werden mußten. Wahrscheinlich spielt die Verbreitung von Virus-Staubteilchen in der Luft durch die Flatterbewegungen der Vögel die wichtigste Rolle. Das Virus hält sich auf diese Weise offenbar lange Zeit schwebend in der Luft und kann durch Luftströmungen verschleppt werden.

Im folgenden seien die von FORTNER und PFAFFENBERG im Institut „Robert Koch“ in Berlin vorgenommenen Schutzmaßnahmen geschildert: Im Versuchsstall und Tiersektionsraum ist der Boden mit verdünnter Lysollösung (10%) zur Verhinderung der Staubentwicklung feucht zu halten. Die Fenster müssen fliegensicher sein und können in wärmerer Jahreszeit durch Fliegengaze geschützt werden. Mäuse und Vögel müssen in Gläsern gehalten werden, die mit einer doppelten Lage Mull zu bedecken sind. Die vom Tierbehälter ausgehende Luftinfektion stellt die hauptsächlichliche Gefahrenquelle dar. Deswegen vermeidet man auch für Vögel Käfige. Im übrigen ist das Experimentieren mit lebenden Vögeln auf ein Mindestmaß zu beschränken. Das ist zur Vermeidung von Laboratoriumsinfektionen besonders wichtig. Das Arbeiten mit Mäusen scheint ungefährlicher zu sein. Das Ungeziefer, unter ihnen besonders die Fliegen, müssen ständig mit Flit bekämpft werden, um eine durchaus im Bereiche der Möglichkeit liegende Übertragung des Virus durch Insekten zu verhindern. Das Aufstellen von Gläsern, in denen die Tiere gehalten werden, kann auf Regalen oder Tischen erfolgen, die leicht zu desinfizieren sind. RIVERS und BERRY beschreiben folgende Anordnung: Sie stellen die mit einem Drahtdeckel und Mull bedeckten Mäusegläser in flache, mit 5%iger Lysollösung gefüllte Schalen, die auf Tischen stehen, deren Füße ebenfalls in Lysolbehältern ruhen. Es ist nicht nötig, den Mäusen Wasser in besonderen Gefäßen zu reichen; es genügt, wenn man ihnen neben der Fütterung mit Hafer oder Spitzsamen feuchtes Weißbrot gibt. Vögel brauchen freilich Wasserbehälter. Auch Kaninchen und

Meerschweinchen lassen sich in großen bedeckten Töpfen halten. Ebenso wichtig wie die Haltung ist die zweckmäßige Desinfektion des verworfenen Materials. Die ausgeschalteten Mäusegläser, in denen sich im Laufe der Zeit Futterreste ansammeln, werden in toto in Bottiche mit 10%iger Lysollösung gestellt und nach einigen Stunden in einem anderen Raum gereinigt und gewaschen. Vogelkadaver werden in einem geschlossenen Eimer dem Verbrennungsofen zugeführt. Laboratoriumsinstrumente wie Pinzetten, Scheren, Spritzen u. a. kommen sogleich nach Gebrauch in Gefäße mit 10%iger Lysollösung und werden am anderen Tage gekocht. Sämtliche anderen Gegenstände, die für die Arbeit erforderlich waren (Mörser u. a. m.) und Organreste kommen in einen Einsatztopf, um im Dampftopf gekocht zu werden.

Sowohl im Stall wie beim Impfen und Sezieren der Tiere arbeitet man mit vollständiger Schutzkleidung, Gummihandschuhen und Wattemullbinden vor Mund und Nase. Letztere ist noch zweckmäßig durch eine Kopphaube zu ersetzen, die auch eine mögliche Infektion der Augenbindehaut verhindern kann. Obwohl die Laboratoriumsarbeiter die Gefahr des Experimentierens mit dem Virus zur Genüge kennen, sind in Deutschland im Jahre 1934 allein insgesamt 5 Laboratoriumsinfektionen mit 2 Todesfällen vorgekommen. Davon entfiel auf das FORTNERSche Laboratorium 1 Erkrankung (FORTNER), die in Genesung ausging. Außerdem erkrankten 1934 in Leipzig 2 Angestellte einer Desinfektionsanstalt an einer Psittakose-Berufsinfektion. Im Jahre 1935 sind eine sichere Laboratoriumsinfektion (1 technische Assistentin) in Dresden und eine verdächtige Psittakose-Zweiterkrankung des Untersuchungsleiters beobachtet worden. Aus dem Jahre 1936 ist in Hannover die Erkrankung eines Desinfektors und in Berlin die Zweiterkrankung eines im Psittakoselaboratorium beschäftigten Laboranten bekannt geworden. In London ist übrigens der Psittakoseforscher CANTI am 7. Januar 1936 im Alter von 52 Jahren einer Psittakose-Laboratoriumsinfektion erlegen. In Hamburg erkrankte eine Kriminalbeamter an Psittakose im Anschluß an einen beruflichen Besuch in einer Vogelhandlung.

Über das Zustandekommen der Laboratoriumsinfektion FORTNER läßt sich nichts Exaktes angeben.

Als infizierender Virusstamm kam nur der Stamm „Böttcher“ in Frage, der 10 $\frac{1}{2}$ Monate vor der Laboratoriumsinfektion, die am 3. 12. 34 auftrat, aus einer menschlichen Leiche gewonnen worden war. Positives Untersuchungsmaterial von Menschen oder Vögeln hatten wir mehrere Wochen vor der Erkrankung nicht in die Hand bekommen. Dagegen arbeiteten wir täglich mit dem Virus „Böttcher“, das zur Zeit der Erkrankung 115 Mäusepassagen bzw. 103 Mäuse- und 13 Bruteierpassagen hinter sich hatte. Besonders bemerkenswert erscheint uns folgendes: Am 31. 10. 34 impften wir 3 Kanarienvögel mit der 104. Mäusepassage des Virus intramuskulär; die Tiere starben am 8. bzw. 9. 11. bzw. am 3. 12. an Psittakose. Der letzte Vogel, der keine besonders deutlichen Krankheitserscheinungen zeigte, starb am Tage vor der menschlichen Erkrankung. Bei der Sektion wies er eine stark geschwollene Milz auf, in der das Virus nachgewiesen wurde. Die Vögel hatten wir täglich beobachtet. Man muß an die Möglichkeit denken, daß von den Vögeln die Infektion ausgegangen ist; die Gefährlichkeit infizierter Vögel ist ja aus der Geschichte der menschlichen Psittakose zur Genüge bekannt. 6 andere Personen des Laboratoriums, die mehr oder weniger mit den Psittakosearbeiten zu tun hatten, blieben nach wie vor gesund. Diese Personen waren 24—33 Jahre alt, während der Erkrankte 41 Jahre zählte.

Auch K. F. MEYER berichtet in einer brieflichen Mitteilung von seiner Laboratoriumsinfektion.

Die Infektion erfolgte ziemlich sicher am 5. Oktober 1935; an diesem Tage hatte MEYER mit einer dichten Aufschwemmung von gereinigten L.C.L.-Körperchen, die aus 10 Chorion-

Allantois-Membranen hergestellt waren, gearbeitet. Am 14. Oktober Beginn der Erkrankung. Am 22. Oktober wurde zum erstenmal im Sputum Virus nachgewiesen. Die Krankheit dauerte bis etwa zum 10. November.

Auch eine tödliche Laboratoriumsinfektion sei hier noch erwähnt.

REINHARDT arbeitete sich im Auftrage des sächsischen Landesgesundheitsamtes in der Zeit vom 23. 3. bis zum 1. 4. 34 im Institut „Robert Koch“ in die Technik der Psittakoseuntersuchungen ein, die er dann in seinem Leipziger Institut bis zu seiner Erkrankung an Psittakose am 9. 4. weiterführte. Nach 18tägiger Krankheit erlag er der Infektion.

Beim Abholen von Vögeln aus Wohnungen und Handlungen arbeiteten FORTNER und PFAFFENBERG mit Gasmaske und Kopfhaube (Degea-Geräte) und mit Gummihandschuhen. Die Tiere werden an Ort und Stelle mit Chloroform getötet. Im Laboratorium ist die Tötung mit Leuchtgas noch bequemer.

Bei der Pflege von Psittakosekranken ist ebenfalls entsprechende Schutzkleidung notwendig. HEGLER empfiehlt dazu noch das Tragen einer Schutzmaske zur Verhinderung der Inhalation von schwebenden Viruspartikelchen. Der Kranke ist auf jeden Fall zu isolieren. Stuhl und Urin sowie Sputum sind zu desinfizieren. Im übrigen verhält sich die Pflegeperson am besten ebenso wie bei Tuberkulosekranken.

XI. Bekämpfung. Gesetzliche Maßnahmen.

Vereinigte Staaten und Kalifornien. Die Entwicklung der amerikanischen und insbesondere kalifornischen Gesetzgebung spiegelt die Fortschritte in der Erkenntnis der Epidemiologie der Psittakose deutlich wieder, weswegen sie hier kurz wiedergegeben sei.

Während der Pandemie von 1929/30 schien die Hauptgefahrenquelle in den erkrankten Papageien zu liegen. Die erste Einfuhrbeschränkung vom 24. Januar 1930 richtete sich daher zunächst nur gegen diese Vögel. Der Import war nur möglich nach einer vorausgegangenen 14tägigen Quarantäne. In der Folgezeit hatte sich aber herausgestellt, daß der Papagei nicht der alleinige Virusträger war, sondern neben ihm in viel größerem Umfang der Wellensittich dafür in Frage kam. So wurden nach einem Erlaß vom 6. Oktober 1932 die Bestimmungen auf alle Papageienvögel ausgedehnt. Die Einfuhr wurde auf bestimmte Häfen beschränkt, welche die notwendigen Einrichtungen zu einer 14tägigen Quarantäne besaßen. Zeigten sich innerhalb dieser Zeit keine Erkrankungen oder Todesfälle unter den beobachteten Tieren, so wurde die Einfuhr frei gegeben; andernfalls verlängerte sich die Quarantäne automatisch um weitere 2 Wochen. Fand sich Psittakose unter den Vögeln, wurde die Sendung gewöhnlich vernichtet. Wenn man bedenkt, daß sowohl natürlich wie künstlich infizierte Tiere eine mehrere Wochen dauernde Inkubationszeit haben können und andererseits lange Zeit latent infiziert sein können, scheint die Maßnahme einer zunächst nur 14tägigen Beobachtungszeit verwunderlich. Praktisch genügte sie aber offenbar, da seit Oktober 1932 keine Erkrankungen, die auf importierte Vögel zu beziehen waren, mehr beobachtet wurden. Bei der Empfindlichkeit der Vögel gegen jeden Wechsel der äußeren Lebensbedingungen konnte man ja auch annehmen, daß latente Infektionen leichter in Erscheinung treten würden. Diese Maßnahmen waren jedoch nicht imstande, das Auftreten von Psittakoseerkrankungen zu hindern. Die wichtigen Untersuchungen von K. F. MEYER und B. EDDIE hatten ergeben, daß die kalifornischen Sittich-

bestände latent infiziert waren. Damit mußte die bisher geübte Form der Psittakosebekämpfung auf einen völlig neuen Boden gestellt werden. Unter Überwindung beträchtlicher Schwierigkeiten gelang es schließlich, Vorschriften zu entwickeln, die der drohenden Gefahr ständiger weiterer Erkrankungen Einhalt geboten. Diese Regelungen sind auch für das deutsche Reichsgesetz Vorbild und Grundlage geworden. Wir lassen die Vorbeugungsmaßregeln der kalifornischen Gesundheitsbehörde, wie sie von K. F. MEYER und B. EDDIE vorgeschlagen wurden und zur Ausführung gelangt sind, hier im Wortlaut folgen:

„1. Psittacosis ist anzeigepflichtig.

2. Die Einfuhr von südamerikanischen Papageien (*Amazona aestiva*) und Sittichen (*Melopsittacus undulatus*) in die Staaten ist gesperrt.

3. Jeder Züchter und auch sonst jeder, der sich mit Zucht, Verkauf, Tausch usw. von Vögeln (Sittichen) abgibt, muß jährlich einen Erlaubnisschein von der staatlichen Gesundheitsbehörde einholen und dafür eine Steuer von 5 \$ bezahlen.

4. Alle Besitzer von Vogelzuchtereien, die bei der Gesundheitsbehörde eingetragen sind, müssen eine lückenlose Liste von Kauf, Verkauf und Tausch usw. aller zur Papageienfamilie im weiteren Sinn gehörenden Vögel aufweisen mit Daten, Namen und Adressen aller in diesen Geschäftshandlungen beteiligten Personen sowie eine Beschreibung der Vögel. Diese Liste muß jederzeit zur behördlichen Einsichtnahme zur Verfügung stehen und mindestens 2 Jahre aufbewahrt werden. Gleichfalls müssen Listen geführt werden über Krankheits- und Todesfälle unter diesen Vögeln.

5. Käfige oder andere Behälter für die genannten Vögel dürfen keinesfalls weniger als 1 Kubikfuß Raum für jeden Papagei oder Vogel ähnlicher Größe haben und nicht weniger als 216 Kubikzoll für jeden Sittich oder entsprechend großen Vogel. Die Käfige müssen so eingerichtet sein, daß alle darin enthaltenen Gegenstände beweglich sind, so daß eine gründliche Reinigung und Desinfektion möglich ist. Die Käfige müssen zu jeder Zeit sauber gehalten sein und auch gegen schädliche Witterungseinflüsse genügenden Schutz bieten.

6. Alle Käfige oder sonstige Behälter, die zum Transport dieser Vögel dienen, müssen beschaffen sein entsprechend den folgenden Leitlinien: Käfige zur Aufnahme von 24 Vögeln dürfen nicht kleiner sein als 24 Zoll lang, 11 Zoll breit und $7\frac{1}{2}$ Zoll hoch. Käfige für 12 bis 18 Vögel nicht unter 18 mal 11 mal $7\frac{1}{2}$ Zoll.

7. Haben Vögel der genannten Art, aber auch alle anderen, Kontakt mit psittakosekranken Vögeln gehabt, oder zeigen sie irgendwelche Krankheitserscheinungen, müssen sie sofort entsprechend unseren Maßnahmen isoliert werden.

8. Jeder herumziehende Vogelhändler muß einen Erlaubnisschein bei dem zuständigen Beamten der Gesundheitsbehörde erwerben, bevor er mit dem Verkauf seiner Vögel beginnen darf.

9. Für Wellensittiche müssen sowohl für die Beförderung innerhalb des Staates Kalifornien als auch in andere Staaten Bescheinigungen vorhanden sein, die von dem Vertreter der Gesundheitsbehörde ausgestellt worden sind.

10. Diese Bescheinigungen werden nur ausgegeben für Vögel, die aus Vogelzuchtereien stammen, die wiederholt durch Laboratoriumsprüfungen kontrolliert und als psittakosefrei befunden worden sind. Weiterhin müssen es ältere Vögel sein, die eine Fußmarke tragen, aus der die Nummer des Züchters ersichtlich ist.

11. Transportbescheinigungen werden nicht ausgegeben, bevor nicht die Vögel von einem Vertreter der zuständigen Gesundheitsbehörde am Abgangsort besichtigt und die Behälter durch die gleiche Person versiegelt worden sind. Bescheinigungen, die für den Transport für Vögel in andere Staaten bestimmt sind, müssen den Erfordernissen des Gesundheitswesens der Vereinigten Staaten genügen und notariell beglaubigt sein.

12. Damit Erleichterungen betr. die Wiederaufnahme der Züchtung von Wellensittichen durchgeführt und auch weitere Regierungsmaßnahmen vermieden werden können, soll jede im Staate Kalifornien eingetragene Vogelzuchterei 10% ihrer Sittiche zur Probeuntersuchung zur Verfügung stellen, und zwar nicht weniger als 10 Vögel. Diese Vögel müssen getötet, seziiert und im Laboratorium auf Psittakose geprüft werden durch einen dazu von der Gesundheitsbehörde ermächtigten Beamten. Werden diese Vögel als infiziert befunden,

müssen sie entweder unter Aufsicht dieses Beamten vernichtet oder es muß eine Dauerquarantäne verhängt werden.

Die Züchtereien, die auf diese Weise frei von Psittakose befunden worden sind, sollen ein zweites Mal in der gleichen Weise geprüft werden. Wenn diese Prüfung den gleichen günstigen Befund ergibt, erhält der Züchter einen Erlaubnisschein, seine Vögel zur Zucht zu verwenden, vorausgesetzt, daß er einen Vertrag unterzeichnet. Wenn eine Anzahl von Vögeln aus diesem gesunden Stamm hervorgegangen sind, müssen wieder 10% (nicht unter 10 Tieren) auf die oben beschriebene Weise auf Psittakose geprüft werden. Sind auch sie gesund, erhält die Vogelzüchterei einen weiteren Erlaubnisschein („General laboratory release permit“), wiederum vorausgesetzt, daß der Inhaber vor einem Notar einen weiteren Kontrakt folgenden Inhalts unterzeichnet:

- a) Daß er weder Wellensittiche kauft, tauscht oder sonstwie bei sich aufnimmt, die aus Züchtereien stammen, die einen solchen Erlaubnisschein nicht besitzen,
- b) daß er die gezüchteten Vögel mindestens 8 Monate behält,
- c) daß die freigegebenen Vögel durch Fußmarken, entsprechend den Forderungen des Direktors der Gesundheitsbehörde, gekennzeichnet sind,
- d) daß im Falle der Verletzung dieses Kontrakts Gewerbe- und Erlaubnisschein bei dieser Züchterei automatisch ungültig werden.

14. Händler und Transporteure dürfen Wellensittiche aus nicht geprüften Vogelzüchtereien weder erwerben noch in ihrem Besitz haben. Wenn solche Vögel ohne die vorgeschriebenen Fußmarken in andere Staaten transportiert werden, wird das als eine Verletzung der vorliegenden Maßnahmen angesehen und strafrechtlich verfolgt werden. Überhaupt soll jede Verletzung der vorliegenden Maßnahmen in irgend einem Punkte als strafbares Vergehen angesehen werden. Diese Verhaltensmaßregeln treten sofort in Kraft.“

Deutschland hatte bereits im Januar 1930 ein Einfuhrverbot für Papageien und Sittiche erlassen. Als einziges deutsches Land hatte Sachsen auf Grund der Initiative des Präsidenten des Landesgesundheitsamtes, Prof. WEBER, den Kampf gegen die Psittakose auf der Basis der zur Bekämpfung des Typhus erlassenen Bestimmungen organisiert. Menschliche Erkrankungen waren damit in Sachsen meldepflichtig gemacht, Vogelerkrankungen waren dem Bezirkstierarzt anzuzeigen, verendete Papageien oder Sittiche der Veterinärpolizei-Untersuchungsanstalt in Dresden zur Untersuchung zuzuweisen.

Daß dem deutschen Einfuhrverbote der erhoffte gesundheitliche Erfolg versagt geblieben ist, liegt an der nun schon mehrfach erwähnten Tatsache der latenten Durchseuchung auch der deutschen Sittichbestände. Die starken Häufungen der Erkrankungsfälle, besonders des Jahres 1934, machten energische Bekämpfungsmaßnahmen notwendig. Nachdem in der Sitzung des Reichsgesundheitsamtes vom 7. 4. 34 über eine Reihe von Virusbefunden bei Menschen und Vögeln berichtet werden konnte, war die Bekämpfung der Seuche auf eine feste Grundlage gestellt.

Auf Grund des Erlasses des Preußischen Innenministers vom 6. 4. 34, der die Tötung und Entschädigung der verseuchten Vogelbestände anordnete, wurde für Groß-Berlin vom Polizeipräsidium die Bekämpfung gut organisiert. Die Kreisärzte wurden angewiesen, jeden neuen Verdachtsfall unverzüglich zu melden. Enge Zusammenarbeit der Kreisärzte und Veterinärärzte war notwendig. Auf Grund ihrer Berichte wurden die Polizeiamter beauftragt, Probeentnahmen von Tieren aus den verdächtigen Beständen bzw. die Sperrung oder gänzliche Vernichtung der Bestände anzuordnen. Die Probeentnahmen wurden dem Institut „Robert Koch“ zur Untersuchung zugeführt. Verkaufssperren suchte man während der Untersuchungszeit dadurch zu umgehen, daß die Händler bis zum Eintreffen der bakteriologischen Untersuchungsergebnisse

lediglich die Anschrift jeden Käufers schriftlich festlegen mußten. Vorbesichtigungen verdächtiger Handlungen kamen in Fortfall, da auch gesund aussehende Tiere Virusträger sein konnten. Die Ermittlung der Seuchenherde wird immer von einer genauen Kenntnis der einzelnen Tierbezugsquellen abhängen. Die Abholung und Tötung der Tiere wird in Berlin durch eine Desinfektionsanstalt vorgenommen. Die Käfige werden in Tücher, die mit einem Desinfektionsmittel getränkt sind, eingeschlagen und in die Desinfektionsanstalt gebracht. Dort werden die Vögel mit Leuchtgas getötet. Kleinere Tierbestände lassen sich auch in den Privatwohnungen in Glasgefäßen töten, in die man chloroformgetränkte Watte hineingibt. Auch die Räume, in denen infizierte Vogelbestände gefunden werden, müssen desinfiziert werden.

Am 3. 7. 34 erschien dann das Reichsgesetz zur Bekämpfung der Papageienkrankheit, das nach dem Vorbild des Seuchengesetzes vom 30. 6. 1900 geschaffen wurde. Es lautet:

§ 1. Wer Papageien oder Sittiche gewerbsmäßig züchten oder mit solchen Tieren Handel treiben will, bedarf dazu der Genehmigung der unteren Verwaltungsbehörde.

§ 2. Züchter und Händler haben über Erwerb und Abgabe von Papageien und Sittichen Buch zu führen. Die Bücher sind der Polizeibehörde, dem beamteten Arzt und dem beamteten Tierarzt auf Verlangen zur Einsicht vorzulegen.

§ 3. Treten Erkrankungs- oder Todesfälle von Papageien oder Sittichen in einem Bestand oder in einer Zucht mehrfach auf, so ist unverzüglich Anzeige an die Polizeibehörde zu erstatten, die den beamteten Arzt und den beamteten Tierarzt zu benachrichtigen hat. Zur Anzeige verpflichtet ist der Tierhalter; sofern ein Tierarzt zugezogen wird, trifft diesen die Anzeigepflicht. Erkrankte Tiere sind abzusondern. Verendete Tiere dürfen nicht vor der amtlichen Besichtigung beseitigt werden.

§ 4. Der zuständige beamtete Tierarzt ist befugt, Bestände und Zuchten von Papageien und Sittichen zu besichtigen und auf ihren Gesundheitszustand zu untersuchen. Auf Anfordern sind ihm die zur Untersuchung erforderlichen Tiere zu überlassen.

§ 5. Wird die Papageienkrankheit (Psittacosis) festgestellt, so kann die Polizeibehörde die Vernichtung und unschädliche Beseitigung ansteckungsverdächtiger Tiere sowie die nötigen Desinfektionen anordnen.

§ 6. Der Reichsminister des Innern kann Vorschriften über die Haltung und Verwendung von Papageien und Sittichen erlassen.

§ 7. Jede Erkrankung sowie der Tod eines Menschen an der Papageienkrankheit (Psittacosis) sowie jeder Verdachtsfall ist der Polizeibehörde unverzüglich anzuzeigen. Die §§ 1—4 des Gesetzes, betreffend die Bekämpfung gemeingefährlicher Krankheiten, vom 30. 6. 1900 (Reichsgesetzblatt S. 306), finden entsprechende Anwendung.

§ 8. Der Reichsminister des Innern erläßt in Anlehnung an das Gesetz, betreffend die Bekämpfung gemeingefährlicher Krankheiten, vom 30. 6. 1900 (Reichsgesetzblatt S. 306), Vorschriften über die Ermittlung der Krankheit und über die anzuordnenden Schutzmaßnahmen. Er erläßt die sonstigen zur Ausführung und Ergänzung dieses Gesetzes erforderlichen Rechts- und Verwaltungsvorschriften. Er bestimmt im Einvernehmen mit dem Reichsminister der Finanzen, inwieweit zur Vermeidung von Härten für die Vernichtung von Tieren oder die Beschädigung von Gegenständen Entschädigung zu leisten ist.

§ 9. 1. Mit Gefängnis bis zu 3 Jahren und mit Geldstrafe oder mit einer dieser Strafen wird bestraft:

a) Wer ohne die gemäß § 1 erforderliche Genehmigung Papageien oder Sittiche gewerbsmäßig züchtet oder mit solchen Tieren Handel treibt.

b) Wer wesentlich ansteckungsverdächtige Tiere, deren Vernichtung und unschädliche Beseitigung oder Gegenstände, für die eine Desinfektion gemäß § 5 polizeilich angeordnet ist, vor Ausführung der Anordnung an andere überläßt oder sonst in den Verkehr bringt.

2. Neben der Strafe kann auf Einziehung der Gegenstände erkannt werden, auf die sich die strafbare Handlung bezieht, auch wenn sie dem Täter nicht gehören. Kann keine bestimmte Person verfolgt oder verurteilt werden, so kann auf die Einziehung selbständig erkannt werden, wenn im übrigen die Voraussetzungen hierfür vorliegen.

§ 10. Mit Geldstrafe bis 150 Reichsmark oder mit Haft wird bestraft:

1. Wer entgegen dem § 2 nicht oder nicht ordnungsgemäß Buch führt oder wer der Polizeibehörde, dem beamteten Arzt oder dem beamteten Tierarzt die Einsichtnahme in die Bücher verweigert.

2. Wer die ihm nach § 6 oder nach § 7 obliegende Anzeige unterläßt oder sie länger als 24 Stunden, nachdem er von der anzuzeigenden Tatsache Kenntnis erhalten hat, verzögert. Die Strafverfolgung tritt nicht ein, wenn die Anzeige, obwohl nicht von dem zunächst Verpflichteten, dennoch rechtzeitig erstattet worden ist.

3. Wer entgegen dem § 3 erkrankte Tiere nicht absondert oder verendete Tiere vor der amtlichen Besichtigung beseitigt.

4. Wer im Falle des § 4 dem beamteten Tierarzt den Zutritt zu den Beständen oder Zuchten von Papageien oder Sittichen oder die Vornahme der erforderlichen Untersuchung oder die Überlassung der zu untersuchenden Tiere verweigert.

5. Wer den auf Grund des § 6 zu erlassenden Vorschriften zuwiderhandelt.

§ 11. Der Reichsminister des Innern kann bestimmen, daß mit Gefängnis bis zu 3 Jahren oder mit Geldstrafe bestraft wird, wer den auf Grund des § 8 zu erlassenden Vorschriften zuwiderhandelt, und daß neben der Strafe auf Einziehung der Gegenstände oder Tiere erkannt werden kann, auf die sich die strafbare Handlung bezieht, auch wenn sie dem Täter nicht gehören.

§ 12. Der Reichsminister des Innern kann die Vorschriften des Gesetzes, betreffend die Bekämpfung gemeingefährlicher Krankheiten, vom 30. 6. 1900 (Reichsgesetzblatt S. 306) sowie die Vorschriften dieses Gesetzes ganz oder teilweise, auch mit Einschränkungen oder Abänderungen, auf andere übertragbare Krankheiten ausdehnen.

§ 13. Dieses Gesetz tritt hinsichtlich der §§ 1 und 2 am 1. 10. 34, im übrigen mit dem auf die Verkündigung folgenden Tag in Kraft.

Diesem Gesetz folgte am 14. 8. 34¹ eine Verordnung zur Bekämpfung der Papageienkrankheit, die folgendes vorsieht:

Art. 1. (1) Papageien und Sittiche im Sinne des Gesetzes sind alle den Familien der Papageien (Psittacidae) und der Pinselzüngler (Trichoglossidae) angehörenden Vögel.

(2) Zur Familie der Papageien gehören die Eulenpapageien, die Kakadus und die Sittiche (Stringopinae, Cacatuinae und Psittacinae); zur Familie der Pinselzüngler gehören die Nestorpapageien, die Loris und die Rundschnabelpapageien (Nestorinae, Loriinae und Cyclopsittacinae).

Art. 2. (1) Die untere Verwaltungsbehörde hat vor Erteilung der Genehmigung (§ 1 des Gesetzes) den beamteten Tierarzt gutachtlich zu hören. Sie hat diesen von jeder Genehmigungserteilung und Genehmigungsänderung in Kenntnis zu setzen.

(2) Der beamtete Tierarzt hat, sofern er es für erforderlich erachtet, vor Erstattung des Gutachtens den Bestand oder die Zucht des um die Genehmigung nachsuchenden Händlers oder Züchters sowie die für den Handel oder die Zucht bestimmten Räume zu besichtigen. Er hat über die genehmigten Zuchten und Handlungen ein Verzeichnis zu führen.

Art. 3. (1) Die durch § 2 des Gesetzes vorgeschriebenen Bücher sind nach anliegendem Vordruck (Anlage 1) zu führen.

(2) Bei Anlegung der Bücher sind zunächst die bereits vorhandenen Bestände an Papageien und Sittichen einzutragen. Veränderungen in dem Bestande der Vögel sind innerhalb 24 Stunden in den Büchern zu vermerken.

(3) Die Bücher sind mit vorgedruckter fortlaufender Seitenzahl zu versehen; sie dürfen frühestens 2 Jahre nach der letzten Eintragung vernichtet werden.

(4) Jeder Händler hat die Vögel seines Bestandes mit bezifferten Fußringen zu versehen, die nur eine einmalige Verwendung gestatten. Die Kennzeichnung hat so zu erfolgen, daß für jeden Vogel mit Hilfe der Buchführung Herkunft und Verbleib einwandfrei festgestellt werden kann.

Art. 4. Ein die Anzeigepflicht begründender Fall mehrfachen Auftretens von Erkrankungs- oder Todesfällen (§ 3 des Gesetzes) liegt insbesondere vor, wenn in einem Bestand oder in einer Zucht aus ungeklärter Ursache und in ungewöhnlicher Häufigkeit Vögel erkranken oder verenden. Die Anzeige kann mündlich oder schriftlich erstattet werden.

¹ Reichsgesdh.bl. 9, 767 (1934).

Art. 5. (1) Sobald der beamtete Tierarzt den Verdacht oder das Vorliegen von Papageienkrankheit bestätigt, hat die Polizeibehörde dem Tierhalter den Erwerb und die Abgabe von Vögeln aller Art bis auf weiteres zu verbieten. Das Verbot darf erst aufgehoben werden, wenn der beamtete Tierarzt dies für zulässig erklärt hat.

(2) Werden kranke, krankheitsverdächtige oder ansteckungsverdächtige Tiere abgesondert, so sind sie in einem besonderen Raum unterzubringen, der unter Verschluss zu halten ist und nur von dem behandelnden Tierarzt, dem beamteten Tierarzt und dem beamteten Arzt sowie zum Zwecke der Fütterung und Pflege von dem Tierhalter und den mit der Pflege betrauten Personen betreten werden darf.

Art. 6. (1) Bevor die Vernichtung und unschädliche Beseitigung verdächtiger Tiere angeordnet wird, hat die Polizeibehörde die gutachtliche Stellungnahme des beamteten Tierarztes einzuholen.

(2) Die Tiere sind nach näherer Anweisung des beamteten Tierarztes zu vernichten und durch Verbrennen unschädlich zu beseitigen.

(3) Verendete oder getötete Vögel sind, wenn ihre Einlieferung in ein Untersuchungsamt erforderlich wird, mit verdünnter Lysollösung anzufeuchten und in einem dicht verschließbaren Glas- oder Metallbehälter zu verpacken. Größere Vögel können, in ein mit verdünnter Lysollösung getränktes Tuch eingeschlagen, mit undurchlässigem Papier (Pergament-, Ölpapier oder dergleichen) umhüllt, in einem fest verschnürten Paket eingeliefert werden. Für die Versendung sind die Vorschriften über Krankheitserreger vom 21. 11. 17 (Reichsgesetzblatt S. 1069) maßgebend.

Art. 7. Räume und Käfige, in denen kranke, krankheitsverdächtige oder ansteckungsverdächtige Vögel untergebracht waren, sind unter entsprechender Anwendung der Anlage A der Ausführungsvorschriften zum Viehseuchengesetz vom 7. 12. 11 (Reichsgesetzbl. 1912, S. 4) nach Anweisung des beamteten Tierarztes, Wohnräume nach Anweisung des beamteten Arztes unter polizeilicher Überwachung zu desinfizieren. Holzkäfige sowie sonstige Gegenstände aus Holz, mit denen die Vögel in Berührung gekommen sind, müssen, soweit es der beamtete Tierarzt für erforderlich hält, verbrannt werden.

Art. 8. Die Polizeibehörde hat, sobald sie von der Erkrankung oder dem Tod eines Menschen an Papageienkrankheit oder von einem Verdachtsfall Kenntnis erhält, unverzüglich den beamteten Arzt und den beamteten Tierarzt zu benachrichtigen. Beide haben sofort an Ort und Stelle Ermittlungen anzustellen über die Art, den Stand und die Ursache der Krankheit sowie über die Gefahr weiterer Ansteckung; sie haben das Ergebnis der Polizeibehörde mitzuteilen und bei dieser die zur Verhütung der Weiterverbreitung der Krankheit erforderlichen Maßnahmen zu veranlassen.

Art. 9. (1) Ist nach dem Gutachten des beamteten Arztes oder des beamteten Tierarztes der Ausbruch der Krankheit festgestellt oder der Verdacht des Ausbruches begründet, so hat die Polizeibehörde unverzüglich die erforderlichen Schutzmaßregeln zu treffen.

(2) In Fällen dringender Gefahr kann der beamtete Arzt oder der beamtete Tierarzt schon vor dem Eingreifen der Polizeibehörde die zur Ermittlung der Krankheit und zur Verhütung ihrer Weiterverbreitung zunächst erforderlichen Maßregeln schriftlich anordnen. Die Polizeibehörde ist von den Anordnungen sofort schriftlich zu benachrichtigen; die Anordnungen bleiben in Kraft, solange die Polizeibehörde nicht anderweit verfügt.

Art. 10. (1) Der beamtete Arzt und der beamtete Tierarzt haben über jeden Erkrankungs-, Todes- oder Verdachtsfall von Papageienkrankheit der höheren Verwaltungsbehörde nach anliegendem Vordruck (Anlagen 2 und 3) alsbald zu berichten; sie haben der zuständigen unteren Verwaltungsbehörde Abschrift des Berichtes zu übersenden.

(2) Nach Erlöschen der Seuche haben der beamtete Arzt und der beamtete Tierarzt der höheren Verwaltungsbehörde einen Schlußbericht zu erstatten, der durch Vermittlung der obersten Landesbehörde dem Reichsministerium des Innern zu übersenden ist.

Art. 11. (1) Dem beamteten Arzt ist der Zutritt zu dem Kranken, Krankheits- oder Ansteckungsverdächtigen oder zu der Leiche und die Vornahme der erforderlichen Untersuchungen zu gestatten. Die Polizeibehörde kann die Öffnung der Leiche anordnen, wenn der beamtete Arzt dies zur Feststellung der Krankheit für erforderlich hält.

(2) Der behandelnde Arzt ist berechtigt, den Untersuchungen, insbesondere auch der Leichenöffnung, beizuwohnen.

(3) Die in den §§ 2 und 3 des Gesetzes, betreffend die Bekämpfung gemeingefährlicher Krankheiten vom 30. 6. 1900 (Reichsgesetzblatt S. 306), aufgeführten Personen haben

über alle für die Entstehung und den Verlauf der Krankheit wichtigen Umstände dem beamteten Arzt, dem beamteten Tierarzt und der Polizeibehörde auf Befragen Auskunft zu erteilen.

Art. 12. Für kranke sowie für krankheits- oder ansteckungsverdächtige Personen kann die Polizeibehörde Beobachtung, Absonderung und sonstige Verkehrsbeschränkungen anordnen, soweit es der beamtete Arzt zur Verhütung der Weiterverbreitung der Krankheit für erforderlich hält.

Art. 13. (1) Die Polizeibehörde kann auf Antrag des beamteten Arztes die Desinfektion derjenigen Gegenstände und Räume anordnen, von denen anzunehmen ist, daß sie mit dem Infektionsstoff behaftet sind.

(2) Ist die Desinfektion nicht ausführbar oder im Verhältnis zum Wert der Gegenstände zu kostspielig, so kann die Vernichtung angeordnet werden.

Art. 14. Die Polizeibehörde kann auf Antrag des beamteten Arztes besondere Vorsichtsmaßregeln anordnen für die Aufbewahrung, Einsargung, Beförderung und Bestattung der Leichen von Personen, die an Papageienkrankheit gestorben sind.

Art. 15. (1) Gewerbsmäßigen Züchtern und Händlern kann durch Entscheidung der höheren Verwaltungsbehörde für die nach den §§ 4 und 5 des Gesetzes abgegebenen oder vernichteten Tiere sowie für die nach den Artikeln 7 und 13 dieser Verordnung vernichteten Gegenstände auf Antrag eine billige Entschädigung aus öffentlichen Mitteln gewährt werden, soweit dies zur Vermeidung von Härten erforderlich erscheint. § 34 Satz 2 des Gesetzes, betreffend die Bekämpfung gemeingefährlicher Krankheiten, vom 30. 6. 1900 (Reichsgesetzblatt S. 306) findet Anwendung.

(2) Der Wert der Tiere ist durch den beamteten Tierarzt abzuschätzen; die Entschädigung soll in der Regel den Betrag von 3 RM. je Vogel nicht übersteigen. Der Wert der nach den Artikeln 7 und 13 zu vernichtenden Gegenstände ist möglichst durch Sachverständige abzuschätzen.

Art. 16. Wer den Vorschriften der Artikel 5, 11 oder den auf Grund dieser Verordnung ergangenen Anordnungen zuwiderhandelt, wird mit Geldstrafe bis zu einhundertfünfzig Reichsmark oder mit Haft bestraft.

Daß dem neuen Reichsgesetz und seinen Durchführungsbestimmungen ebenfalls kein voller Erfolg beschieden ist, zeigt ein Blick auf die Zahl der 1935 in Deutschland beobachteten Psittakoseerkrankungen (s. Abb. 1). Es wurden nicht weniger als 56 Fälle gezählt. Das Gesetz schreibt zwar den gewerbsmäßig tätigen Händlern und Züchtern vor, die Genehmigung der Verwaltungsbehörde zur Durchführung des Gewerbes einzuholen und über alle Tiere genau Buch zu führen. Nach zuverlässigen Mitteilungen des „Reichsverbandes der zoologischen Spezialgeschäfte Deutschlands“ wird die Zahl der organisierten Sittichzüchter in Deutschland auf 20000 geschätzt! Die Zahl der zur Zeit in Deutschland vorhandenen Wellensittiche wird mit 14—15 Millionen von sachkundiger Seite angenommen. Es existieren in Deutschland mehr als 100 Großzüchtereien. Trotz des Gesetzes nimmt die Wellensittichzucht in großem Maße zu, nicht zuletzt deswegen, weil die Erzeugungskosten eines Sittichs nur etwa 50 Pfennig betragen. Nicht mitgezählt sind die Tausende privater Sittichliebhaber und Züchter, die durch das Gesetz nicht erfaßt werden und in außerordentlichem, unkontrollierbarem Maße zur Verbreitung des Virus in den deutschen Vogelbeständen beitragen.

FORTNER fordert neuerdings eine Verschärfung der gesetzlichen Bestimmungen in der Richtung, daß alle — nicht nur die gewerbsmäßigen — Züchter und Händler um Genehmigung ihres Betriebes nachsuchen, Buch führen und beringen müssen. Zur lückenlosen Erfassung müssen die Begriffe Züchter und Händler folgendermaßen definiert werden: Züchter ist jeder Halter von Papageien und Sittichen, der Nachkommen von seinen Vögeln erhält. Händler ist

jeder Halter von Papageien und Sittichen, der Vögel lebend gegen oder ohne Entgelt an andere Personen abgibt.

Die Kennzeichnung der Ringe und ihre Verteilung sei für das ganze Reich von einer Zentrale aus zu regeln.

Vorstehende Änderungen seien Mindestmaßnahmen, die der Gesetzgeber bei dem jetzigen Stande der menschlichen Psittakose und bei der sich immer mehr ausbreitenden Sittichliebhaberei anordnen müsse. Sollte sich auch dadurch die Psittakose nicht weiter eindämmen bzw. ausrotten lassen, so würde man zu einem Verbot der Sittichzucht und des Sittichhandels kommen müssen ohne Rücksicht auf gewisse wirtschaftliche Bedenken. In den ersten 8 Berichtswochen des Jahres 1936 seien bereits wieder 16 Erkrankungen (darunter 3 Todesfälle) gemeldet¹.

Übrigens ist auch Österreich dabei, ein Gesetz herauszubringen, „um die Infektionsquellen radikal beseitigen zu können“ (GERLACH). Wir werden in absehbarer Zeit in Deutschland mit einer noch stärkeren Ausbreitung des Psittakosevirus zu rechnen haben, wenn keine gründliche Abhilfe geschaffen wird. Züchter und Händler haben übrigens nur dann von ihrer Meldepflicht Gebrauch zu machen, wenn Erkrankungen und Todesfälle in einem Bestande mehrfach auftreten. Dabei ist nichts über die Zeitspanne bestimmt, innerhalb deren man eine mehrfache Erkrankung annehmen muß. Die bisher durch das Gesetz geschaffene Form der Bekämpfung ermöglicht nur die Ausrottung eines verseuchten Bestandes, verhindert aber nicht die Neuinfektion.

Von seiten der Vogelhändler wird betont, daß der Umfang der Wellensittichzucht in Deutschland ständig zunimmt und die Zahl der Psittakoseerkrankungen im Verhältnis dazu verschwindend gering sei. Daß dem nicht so ist, zeigen die mitgeteilten Zahlen. Im übrigen ist mit der Möglichkeit zu rechnen, daß infolge der Verbreitung des Virus jederzeit größere Epidemien entstehen können. Wirtschaftliche Belange haben sich jedenfalls denen der Volksgesundheit unterzuordnen. Immer wieder bleibt erwägenswert, ob man nicht die Sittichzucht und den Sittichhandel in Deutschland überhaupt verbieten soll.

Mit der Beseitigung einer Modetorheit wäre zugleich auch die Psittakose aus Deutschland geschafft. In diesem Zusammenhang ist interessant, daß der Verband der zoologischen Spezialgeschäfte Schlesiens im Jahre 1934 den Beschluß fassen wollte, den Sittichhandel völlig einzustellen. Das hat man aber auf Betreiben des Reichsverbandes wieder fallen lassen.

Selbstverständlich ist auch weiterhin das Einfuhrverbot für alle Papageienvögel aufrechtzuerhalten, wie warnende Beispiele zeigen (England).

In den meisten europäischen und außereuropäischen Staaten, die durch Psittakoseerkrankungen berührt worden sind, bestehen gleichfalls mehr oder weniger strenge Einfuhrverbote für Papageienvögel, deren Erörterung im einzelnen hier uninteressant ist. Epidemiologisch erwecken diese Bestimmungen nur insofern Interesse, als z. B. in manchen Ländern (Algerien) seitdem kein Fall von Papageienkrankheit wieder festgestellt worden ist.

¹ Reichsgeshbl. 1936, Nr. 11, 236.

XII. Schlußbetrachtung.

Überschauen wir die seit der Arbeit von ELKELES und BARROS in der Forschung, Epidemiologie und Bekämpfung der Psittakose gemachten Erfahrungen und Fortschritte, so können wir uns des bisher Erreichten freuen: der Erreger ist bekannt und seine weite Verbreitung unter wild lebenden und gezüchteten Papageienvögeln festgestellt. Wir kennen auch die Wege, auf denen sich der Mensch infizieren kann; das Krankheitsbild der Psittakose des Menschen ist gut studiert und typisch. Die klinische Diagnose kann durch exakte morphologische und serologische Laboratoriumsuntersuchungen erhärtet werden. Gesetzliche Bestimmungen haben die Voraussetzungen zu einer wirksamen Seuchenbekämpfung geliefert, deren Intensität allerdings letzten Endes von der Energie der Hygieniker abhängen wird, die in der Überwindung der Psittakose eine dankbare Aufgabe haben.

Literatur.

- ALBORNOZ: Prophylaxe der Psittakose. *Rev. med. del Rosario* **22**, 147—151 (1932).
- ALBRECHT, A.: Über die neueren Psittakoseerkrankungen bei Papageien und Menschen. *Münch. tierärztl. Wschr.* **1931 I**, 301—306.
- Dtsch. tierärztl. Wschr. **1934 I**, 826.
- Die Psittakoseerkrankungen der Papageien und anderer Vögel, ihre Übertragung auf den Menschen nach neueren Beobachtungen und Forschungen. *Tierärztl. Rdsch.* **1935**, 662—664, 676—679.
- ALFARO, G.: La psittacose dans la République Argentine. *Off. internat. Hyg. publ.* **24**, 256—258 (1932).
- BADGER, L. F.: Psittacosis outbreak in a department store in Pittsburgh. *Publ. Health Rep.* **49**, 583—584 (1934).
- BARROS, E.: Die Psittakose in Argentinien. *Immunität usw.* **2**, H. 9, 304—318 (1929/30).
- BEDSON, S. P.: Note on the bacteriological findings in the above outbreak of psittacosis. *Brit. med. J.* **1931 I**, 890.
- Immunisation with killed Herpes virus. *Brit. J. exper. Path.* **12**, 254 (1931).
- Observations sur la nature du virus de la psittacose. *Congr. internat. Path. comparée Paris* **2**, 594 (1931).
- Observations on the nature of the virus of psittacosis. *Congr. internat. Path. comparée Paris* **2**, 595 (1931).
- The nature of the elementary bodies in psittacosis. *Brit. J. exper. Path.* **13**, 65—72 (1932).
- Immunological studies with the virus of psittacosis. *Brit. J. exper. Path.* **14**, 162—170 (1933).
- Observations on the development forms of psittacosis virus. *Brit. J. exper. Path.* **14**, 267—276 (1933).
- Complement-Fixation Reaction in the Diagnosis of Human Psittacosis. *Lancet* **1935 II**, 1277—1280.
- and I. O. W. BLAND: A morphological study of psittacosis virus with the description of a developmental cycle. *Brit. J. exper. Path.* **13**, 461—466 (1932).
- — The developmental forms of psittacosis virus. *Brit. J. exper. Path.* **15**, 243—247 (1934).
- and G. T. WESTERN: Observations on the virus of psittacosis. *Brit. J. exper. Path.* **11**, 502—511 (1930).
- — *Rep. Publ. Health a. Med. Subj.* **61** (1930).
- — and L. SIMPSON: Observations on the aetiology of psittacosis. *Lancet* **1930 I**, 235—236.
- — — Further observations on the aetiology of psittacosis. *Lancet* **1930 I**, 345—346.
- BLAND, I. O. W. and R. G. CANTI: The growth and development of psittacosis virus in tissue cultures. *J. of Path.* **40**, 231 (1935).

- BURNET, F. M.: A virus disease of the canary of the fowl-pox group. *J. of Path.* **37**, 107 (1933).
- The Propagation of the Virus of Infections Laryngo-Tracheitis on the Chorio-Allantoic Membrane of the Developing Egg. *Brit. J. exper. Path.* **15**, 52—55 (1934).
- Psittacosis in Australian Parrots. *Med. J. Austral.* **1934**, 743.
- Enzootic psittacosis amongst wild Australian parrots. *J. of Hyg.* **35**, 412—420 (1935).
- and J. A. GALLOWAY: The Propagation of the virus of vesicular Stomatitis in the Chorio-Allantoic Membrane of the developing Hen's Egg. *Brit. J. exper. Path.* **15**, 105 (1934).
- and P. ROUNTREE: Psittacosis in the Developing Egg. *J. of Path.* **40**, 471—481 (1935).
- CARRIERE, H.: Une épidémie de psittacose à Zurich. *Off. internat. Hyg. publ.* **24**, 259—261 (1932).
- CHAGAS, C.: L'épidémie de psittacose en 1929—30 est-elle venue du Brésil? *Off. internat. Hyg. publ.* **23**, 239 (1931).
- CUMMING, H. S.: La psittacose aux États-Unis en 1931. *Off. internat. Hyg. publ.* **24**, 962 bis 965 (1932).
- CUMPTON, J. H. L.: La psittacose en Australie. *Off. internat. Hyg. publ.* **27**, 1362—1364 (1935).
- DAVID, H.: Über Versuche mit dem Bact. psittacosis NOCARD bei Wellensittichen. *Wien. tierärztl. Mschr.* **18**, 33—45 (1931).
- u. A. EIDHERR: Über Breslau-Erkrankungen bei Papageien und anderen Ziervögeln. *Tierärztl. Rdsch.* **1934**, Nr 31.
- Deutsches Reich: Gesetz zur Bekämpfung der Papageienkrankheit (Psittacosis) und anderer übertragbarer Krankheiten. Vom 3. Juli 1934. *Reichsgesetzbl.* **1**, 532.
- — Reichsgesdh.bl. **9**, 594—595 (1934).
- — Begründung zum Gesetz zur Bekämpfung der Papageienkrankheit (Psittacosis). *Reichsgesdh.bl.* **9**, 595—596 (1934).
- — Verordnung des Reichsministers des Inneren zur Bekämpfung der Papageienkrankheit (Psittacosis). Vom 14. August 1934. *Reichsgesetzbl.* **1**, 774.
- DOERR, R.: Filtrierbare Virusarten. *Erg. Hyg.* **16**, 121—208 (1934).
- DOUTHWAITE, A. H.: Psittacosis from budgerigars. *Lancet* **1931 I**, 787.
- DURNBULL, A. M., R. A. ROWLANDS and S. L. SIMPSON: A study of psittacosis. *Brit. med. J.* **1930**, 644.
- Einheimische und fremdländische Vögel: München: Grohners Verl. Nachf.
- ELKELES, G. u. E. BARROS: Die Psittacosis (Papageienkrankheit) mit besonderer Berücksichtigung der Pandemie des Jahres 1929/30. (Dasselbst ausführliches Verzeichnis der älteren Literatur.) *Erg. Hyg.* **12**, 529—639 (1931).
- u. B. GRZIMEK: Die Psittakose unter besonderer Berücksichtigung der veterinären Differentialdiagnose. *Tierärztl. Rdsch.* **1932**, 761—765, 847—850.
- ELLICOT, V. L. and CH. H. HALLIDAY: The psittacosis outbreak in Maryland, December 1929 and January 1930. *Publ. Health Rep.* **1931**, 843.
- FINDLAY, G. M.: PACHECO's Parrot disease. *Vet. J.* **89**, 12 (1933).
- FISHER, H. R. and R. J. HELSBY: Three cases of psittacosis with two Deaths. *Brit. med. J.* **1931 I**, 887—891.
- FOORD, A. G.: The pathology of psittacosis. Discussion with case report. *Amer. J. clin. Path.* **4**, 247—259 (1934).
- FORTNER, J.: Über die Papageienkrankheit (Psittakose). *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1934 II**, 720—723.
- Psittacosis. *Verh. wiss. Woche Frankfurt a. M.* **3**, 140—143, 2.—9. Sept. 1934.
- Über die Psittakose (Papageienkrankheit). *Forschgn u. Fortschr.* **11**, Nr 13, 176—177 (1935).
- Parrot disease-Psittacosis. *Res. a. Progress* **1**, Nr 4, 195—198 (1935).
- u. R. PFAFFENBERG: Über Psittakose. *Berliner mikrobiologische Gesellschaft*, 14. Mai 1934. *Zbl. Bakter. I Ref.* **114**, 331—336 (1934).
- — Das gehäufte Wiederauftreten der Psittacosis. *Reichsgesdh.bl.* **9**, 350—351 (1934).
- — Über Psittakose. *Z. Med.beamte* **1934**, 272—277.
- — Über das gehäufte Wiederauftreten der Psittakose. *Z. Hyg.* **116**, 397—416 (1934).
- — Über das gehäufte Wiederauftreten des Psittakose. *II. Mitt. Z. Hyg.* **117**, 286—297 (1935).

- FREI, W.: Zur Epidemiologie der von Dr. H. J. SCHMID beschriebenen psittakoseähnlichen Epidemie. *Z. klin. Med.* **117**, 594—601 (1931).
- GAEDE, H.: Über die Natur des KIKUTHschen Kanarienvogelvirus. *Zbl. Bakter. I Orig.* **135**, 342—346 (1935).
- GEBERT: Die Papageienkrankheit in Dresden und ihre Bekämpfung. Staatsärztliche Prüfungsarbeit Oktober 1934.
- GILDEMEISTER, E.: Über die Züchtung filtrierbarer Vira im künstlichen Nährmedium. *Reichsgesdh.bl.* **7**, 142 (1934).
- GOODPASTURE, E. W., A. M. WOODRUFF and G. J. BUDDINGH: Vaccinal infection of the Chorio-Allantoic Membrane of the Chick Embryo. *Amer. J. Path.* **8**, 271 (1932).
- GOOLSTON, D. and I. C. MOTTRAM: On the technique of exposing the Chorio-Allantoic Membrane of the Chick Embryo for experimental purposes. *Brit. J. exper. Path.* **13**, 175 (1932).
- GORDON, M. H., STURDEE and SCOTT: A Disease of Parrots communicable to Man (Psittacosis). *Virus studies in relation to Psittacosis. Rep. publ. Health a. med. subj.* **1930**, Nr 61, 96—107.
- GROSS-HARDT, FR.: Klinischer Beitrag zur Psittacosis. *Med. Klin.* **1935 I**, 1495—1498.
- GRZIMEK, B.: Die Papageienkrankheit. *Gefl.-Börse* Nr 46. Leipzig 1932.
- Klare Front in der Frage der Papageienkrankheit. *Gefl.-Börse* Nr 67. Leipzig 1932.
- Die Psittakose („Papageienkrankheit“). *J. f. Ornithol.* **81**, 22—33 (1933).
- Zur Anatomie des Wellensittichs. *Tierärztl. Rdsch.* **39**, Nr 5 (1933).
- GUENTHER, K.: Bakterienbefunde bei Papageienvögeln. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1934 I**, 275—277.
- GUETT: Vereinheitlichung des Gesundheitswesens und Bekämpfung der Psittacosis. *Dtsch. Ärztebl.* **1934**, 759—761.
- GUTZEIT u. JOHANNSEN: Beitrag zur Frage der Psittacosis. *Münch. med. Wschr.* **1934 II**, 1337—1339.
- HABS: Tierseuchen und menschliche Epidemie. *Klin. Wschr.* **1931 I**, 554, 604.
- HAMEL, C.: État actuel de la question de la psittacose et de la lutte contre cette maladie. *Off. internat. Hyg. publ.* **23**, 1047—1056 (1931).
- Sur la psittacose. *Off. internat. Hyg. publ.* **24**, 243—255 (1932).
- Quelques cas récents de psittacose en Allemagne. *Off. internat. Hyg. publ.* **24**, 966 bis 969 (1932).
- La psittacose en Allemagne en 1932. *Off. internat. Hyg. publ.* **25**, 305—306 (1933).
- HARRIS, N.: Psittacosis. *Canad. publ. Health J.* **22**, 557—561 (1931).
- HASSELLTINE, H. E.: Some épidémiological aspects of psittacosis. *Amer. J. publ. Health* **22**, 795—803 (1932).
- HEGLER, C.: Psittacosis (Papageienkrankheit). *Handbuch der inneren Medizin*, 3. Aufl., Bd. 1, Infektionskrankheiten. 1934.
- Psittacosis. *Erg. Med.* **19**, 423—455 (1934).
- Psittacosis (Papageienkrankheit). *Die ansteckenden Krankheiten*. Herausgeg. M. GUNBEL. Leipzig: Georg Thieme 1935.
- HERZBERG, K.: Kultur und mikroskopische Darstellung des von KIKUTH beschriebenen Vogelvirus. *Zbl. Baktr. I Orig.* **130**, 183—188 (1933/34).
- Mikrophotographische Darstellung einer intracellulären Virusentwicklung. *Zbl. Bakter. I Orig.* **130**, 326—329 (1933/34).
- Zur Sichtbarmachung filtrierbarer Vira. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 1363.
- HETSCH, H.: Psittakose. *Med. Klin.* **1934 I**, 862—864.
- HOESSLIN, H. v.: Über die Grippeerkrankungen der Luftwege und Lungen. *Dtsch. med. Wschr.* **1935 I**, 213.
- HOGUE, V. M.: Psittacosis in the Unites States. Incidence, scientific aspects and administrative measures. *Publ. Health Rep.* **49**, 451—462 (1934).
- Experimental psittacosis in the pocket gopher. *Publ. Health Rep.* **1934**, 1415—1419.
- Sur la psittacose aux États-Unis. Cas déclarés en 1933 et 1934 et remarques sur la situation présente aux points de vue scientifique et administratif. *Off. internat. Hyg. publ.* **26**, 1237—1258 (1934).
- HYDE, R. R.: An interpretation of the filtrable viruses. *Amer. J. Hyg.* **21**, 472—481 (1935).

- JITTA, J.: Cas récents de psittacose dans les Pays-Bas. *Off. internat. Hyg. publ.* **26**, 1256 (1934).
- KAUFFMANN, F.: Zur Bakteriologie der Psittakose. *Z. Hyg.* **114**, 112—115 (1932).
- KESSLER, R.: Die Psittacosis in Leipzig. *Inaug.-Diss.* 1933.
- KIKUTH, W.: Über ein filtrierbares Virus bei einer übertragbaren Kanarienvogelkrankheit. *Zbl. Bakter. I Orig.* **127**, 185 (1932).
- und H. GOLLUB: Versuche mit einem filtrierbaren Virus bei einer übertragbaren Kanarienvogelkrankheit. *Zbl. Bakter. I Orig.* **125**, 313—320 (1932).
- KRUMWIDE, CH., M. GRATE and C. OLDENBUSCH: Etiology of psittacosis. *Amer. J. path.* **1930 II**, 585.
- LASNET: La psittacose en Algérie. *Off. internat. Hyg. publ.* **26**, 1257—1258 (1934).
- LEDINGHAM, J. C. G.: Elementary bodies in various virus infections. *J. of Path.* **34**, 122 (1931).
- LEVINTHAL, W.: Die Ätiologie der Psittakose. *Klin. Wschr.* **1930 I**, 654.
- Récent Observations on Psittacosis. *Lancet* **1935 II**, 1207.
- LILLIE, R. D.: The pathology of psittacosis in man. The pathology of psittacosis in animal and the distribution of *Rickettsia psittaci* in the tissues of man and animal. *Nat. Inst. Health Bull.* **161**.
- and V. M. HOGE: The pathology of Psittacosis in the pocket gopher. *Publ. Health Rep.* **1934**, 1419—1423.
- MARCHAL, J.: Infectious Ectromelie. A hitherto undescribed virus disease of mice. *J. of Path.* **33**, 713 (1930).
- McCoy, G. W.: Psittacosis among the personal of the hygienic laboratory. *J. inf. Dis.* **55**, 156—167 (1934).
- MCGANGHOY and R. WHITEHEAD: Outbreaks of infectious ectromelia in laboratory and wild mice. *J. of Path.* **37**, 253 (1933).
- McINTOSH, J. W.: Some aspects of the outbreak of psittacosis in Burnaby, B. C. *Canad. publ. Health J.* **22**, 562—568 (1931).
- Quelques traits de l'épidémie de psittacose de Burnaby, Colombie Britannique, Canada. *Off. internat. Hyg. publ.* **24**, 970—977 (1932).
- MEYER, J. R.: Sur l'anatomie pathologique de deux maladies des perroquets, observés à Sac Paulo. *C. r. Soc. Biol. Paris* **106**, 1015—1017 (1931).
- Observaçõs anatomo e histopatologicos feitas em orgãos de papageios (Amazona amazonica e A. farinosa). Mortos espontaneamente e após inoculaçãõ de um virus que se demonstrõa filtravel. *Arch. do Inst. Biol.* **4**, 25 (1931).
- MEYER, K. F.: Psittacosis in Germany and Holland in 1934. *California Med.* **41**, Nr 2 (1934).
- Virus diseases of animals transmissible to man. *Ann. int. Med.* **8**, 552—569 (1934/35).
- Psittacosis. *Proc. 12. internat. Vet. Congr.* **3**, 182—205 (1935).
- Psittacosis in Australia. *California Med.* **43**, 260—261 (1935).
- and B. EDDIE: Spontaneous Psittacosis Infections of the Canary and Butterfly Finch. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **30**, 481—482 (1933).
- — Psittacosis Infections in Mice. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **30**, 483—484 (1933).
- — Latent psittacosis infections in shell parakeets. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **30**, 484—488 (1933).
- — Latente Psittakoseinfektion bei Sittichen. *Z. Inf.krkh. Haustiere* **44**, 237—242 (1933).
- — Psittacosis in the Native Australian Budgerigars. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **31**, 917—920 (1934).
- — Latent Psittacosis and Salmonella Psittacosis infection in South American Parrotlets and Conures. *Science (N. Y.)* **79**, 546—548 (1934).
- — Über Papageienpest. Auf Grund von epidemiologischen und experimentellen Studien in Kalifornien. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 865—870.
- — Eine Psittakoseepidemie in einem Vogelbauer mit Reisvögeln und Sittichen. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1934 I**, 577—580.
- — Avian Psittacosis. *J. Bacter.* **29**, 67 (1935).
- — and L. FOSTER: Cytology of Psittacosis Virus in the Sparrow (*Zonotrichia*). *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **32**, 1656—1658 (1935).
- — and L. M. S. STEVENS: Recent studies on psittacosis. *Amer. J. publ. Health* **25**, 571—579 (1935).

- MOHS, H.: Die Psittakoseuntersuchungen für den Medizinalbezirk Leipzig. *Zbl. Bakter. I Orig.* **136**, 97—109 (1936).
- MOLTKE, O.: Vier Fälle von Psittakose beim Menschen. *Ugeskr. Laeg. (dän.)* **1932**, 78—82.
- MORGAN, M. T.: Cas humains de psittacose observés en Angleterre dans le pays de Galles depuis Mai 1932 et recherches récentes sur la diagnostic de la psittacose chez sur les perroquets. *Off. internat. Hyg. publ.* **26**, 1254—1255 (1934).
- Nachweisbuch über Erwerb, Besitz und Abgabe von Papageien und Sittichen. Hannover-Linden: Nordwestdeutsche Verlagsanstalt.
- NEUFELD, F. u. W. LEVINTHAL: Schutz gegen Laboratoriumsinfektion bei Psittakosearbeiten. *Zbl. Bakter. I Orig.* **125**, 254—256 (1932).
- NIEUWENHUIZEN, C. L. C. VAN: Zwei Fälle von Psittacosis. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1934**, 4820—4825 und deutsche Zusammenfassung.
- PACHECO, G.: Nouvelles recherches sur la psittacose des perroquets. *C. r. Soc. Paris* **106**, 372—374 (1931).
- Untersuchungen über Krankheiten bei Papageienvögeln. *Mem. Inst. Cruz (port.)* **26**, 2, 169—233 (1932).
- et O. BIER: Epizootie chez les perroquets du Brésil. Relations avec la psittacose. *C. r. Soc. Biol. Paris* **105**, 109—111 (1930).
- — Epizootia em papageios no Brasil e suas relações com a psittacose. *Arch. do Inst. Biol.* **4**, 89 (1931).
- Papageienkrankheit: *Reichsgesdh.bl.* **8**, 216 (1933); **9**, 752 (1934); **1936**, 75. Bericht über die Tagung des internationalen Gesundheitsamtes.
- PETRICH, E.: Über die Bekämpfungsmaßnahmen gegen die Papageienkrankheit in Berlin. *Z. Gesdh.verw. u. Gesdh.fürs.* **1934**, 416.
- PFAFFENBERG, R.: Neuere Beobachtungen über Psittakose. *Z. ärztl. Fortbildg* **19**, 551—552 (1935).
- PLAGNIEZ, PH. et A. PLICHET: Un cas de psittacose. *Bull. Soc. méd. Hôp., III.* s. **46**, 688 (1930).
- POLAYES, S. H. and M. LEDERER: Psittacosis with results of post mortem examination in a case including studies of the spinal cord. *Arch. int. Med.* **49**, 253—269 (1932).
- PRAUSSNITZ, C. u. W. STEFF: Beitrag zur Kenntnis der Psittacosis. Erlebtes und Beobachtetes. *Dtsch. med. Wschr.* **1932 II**, 1316, 1317.
- Psittacosis: Ministry of health rep. *Brit. med. J.* **1930**, 2, 1018.
- Amer. J. publ. Health **22**, 394—395 (1932).
- Bericht des ständigen Ausschusses des Internationalen Gesundheitsamtes zu Paris (Tagung April/Mai 1934). *D. T. Blatt* **1934**, 190—191.
- PYE-SMITH, E. J., D. GUEST and S. P. BEDSON: Report on two cases of psittacosis. *Brit. med. J.* **1933**, 914—916.
- RABINOWITZ, MEYER, A. and H. SEYMOUR: Psittacosis. Report of five cases. *Arch. int. Med.* **49**, 464—470 (1932).
- Reichsgesundheitsblatt **1935**, 213. Kurze Mitteilung über Einfuhrverordnung von Papageienvögeln nach Kanada. Bericht über Psittacosis in den Niederlanden und Australien.
- REINHARDT, R.: Untersuchungen über die Papageienkrankheit. *Arch. Tierheilk.* **63**, 136 bis 146 (1931).
- REITER, H.: Les cas récents de psittacose en Allemagne. Examen de la situation actuelle. *Off. internat. Hyg. publ.* **26**, 1252—1253 (1934).
- RIVERS, T. M.: Some general aspects of pathological conditions caused by filtrable viruses. *Amer. J. Path.* **4**, 91 (1928).
- A recently described virus disease of parrots and parakeets differing from psittacosis. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **29**, 155—156 (1931).
- Vaccination of monkeys and laboratory workers against psittacosis. *J. of Immun.* **26**, 328 (1934).
- and G. M. BERRY: Psittacosis: Pneumonia experimentally produced in monkeys. *J. amer. med. Assoc.* **96**, 2061—2062 (1931).
- and G. P. BERRY: Psittacosis. II. Experimentally induced infections in mice. *J. of exper. Med.* **54**, 105—117 (1931).

- RIVERS, T. M. and G. P. BERRY: Psittacosis. III. Experimentally induced infections in rabbits and guinea pigs. *J. of exper. Med.* **54**, 119—128 (1931).
- — Psittacosis. IV. Experimentally induced infections in monkeys. *J. of exper. Med.* **54**, 129—144 (1931).
- — A laboratory method for the diagnosis of psittacosis in man. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **29**, 942—944 (1932).
- — Diagnosis of psittacosis in man by means of injections of sputum into white mice. *J. of exper. Med.* **61**, 205—212 (1935).
- — and D. H. SPRUNT: Psittacosis. I. Experimentally induced infections in parrots. *J. exper. Med.* **54**, 91—103 (1931).
- and F. F. SCHWENTKER: A virus disease of parrots and parakeets differing from psittacosis. *J. of exper. Med.* **55**, 911—924 (1932).
- — Vaccination of monkeys and laboratory workers against psittacosis. *J. of exper. Med.* **60**, 211—238 (1934).
- RODENBECK: Gegenwärtiger Stand der Psittacosis (Papageienkrankheit) und ihrer Bekämpfung auf dem Boden internationaler Gemeinschaftsarbeit. *Reichsgesdh.bl.* **1932**, 839—842.
- RUYS, A. CH.: De Verwekker van de Papagaaienziekte. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1934**, 2095.
- SCHAARSCHMIDT, H.: Die Glauchauer Psittakoseendemie Winter 1929/30. Inaug.-Diss. Jena 1935.
- SCHMID, H. J.: Über eine psittakoseähnliche Epidemie in einem Tierspital. *Z. klin. Med.* **117**, 563—593 (1931).
- SIMPSON, L., STURDEE and SCOTT: A disease of parrots communicable to man (Psittacosis). *Rep. publ. Health a. med. subj.* **1930**, Nr 61, 25—50.
- SONNENSCHNIG, C.: Psittacosis. *Neue Deutsche Klinik*, Bd. 10, S. 616—625. 1932.
- STEELE, A. B.: Psittacosis. With report of two cases. Discussion by K. F. MEYER. *California Med.* **43**, 257—260 (1935).
- STEHR: Zum Röntgenbild der Psittacosis-Pneumonie. *Dtsch. med. Wschr.* **1935 II**, 1429.
- SUEPFLE, K. u. P. HOFMANN: Über den Dresdener Bakterienstamm bei Psittacosis. *Dtsch. med. Wschr.* **1931 I**, 1107—1108.
- — Zur Bakteriologie der Psittakose. Bemerkungen zu der gleichnamigen Arbeit von F. KAUFFMANN. *Z. Hyg.* **114**, 602—604 (1932).
- THEILER, M.: Studies on the action of yellow fever virus in mice. *Ann. trop. Med.* **24**, 249 (1930).
- Vereinigte Staaten von Amerika. Kalifornien. Verordnung des Staatlichen Gesundheitsamtes, betr. die Versendung von Sittichen (shell parakeets). Vom 28. Januar 1933. *Reichsgesdh.bl.* **9**, 480 (1934).
- — — Kalifornien. Verordnung des Staatlichen Gesundheitsamtes, betr. die Bekämpfung der Papageienkrankheit. Vom 28. März 1932. *Reichsgesdh.bl.* **9**, 479 (1934).
- VERGE, M. J.: Sur la bactériologie de la psittacose. *Verh. 2. internat. Kongr. vgl. Path.* **2**, 589—594 (1931).
- VOLTERRA, M.: Über Psittacosis. *Verhandlungen der wissenschaftlichen Woche zu Frankfurt a. M.*, 2.—9. September 1934, herausgeg. von W. KOLLE, S. 144—147. Leipzig: Georg Thieme 1935.
- Vorschriften für das Medizinalwesen im Freistaat Sachsen. XII. Nr. 2, April 1930. Bekämpfung der Papageienkrankheit.
- Warning against Psittacosis. *J. amer. med. Assoc.* **99**, 1363 (1932).
- WILSON, G.: The pathological changes found in an fatal case of psittacosis. *J. of Path.* **33**, 957—961 (1930).
- WÜRTZEN, C. H.: Psittacosis in Denmark. *Ugeskr. Laeg. (dän.)* **1930**, 907.

Namenverzeichnis.

Die fettgedruckten Zahlen weisen auf die Literaturverzeichnisse hin, die Zahlen in gewöhnlichem Druck auf die Anführungen im Text.

- Abdill Bey **249**.
 Adamy 268, 269.
 Aidelsburger, W. 135, **184**.
 Albornoz **326**.
 Albrecht, A. **326**.
 Aldershoff 35.
 Alfaro, G. 256, **326**.
 Alons, C. L. 165, **184**.
 Alton 262.
 Altstaedt, E. 175, **184**.
 Amies, C. R. 227, **242**.
 Ammon 170, **184**.
 Anders 149, **184**.
 Anderson, K. **243**.
 Andword 138, **184**.
 Angelescu 40.
 Arborelins, M. 141, **184**.
 Areit, A. 227, **242**.
 Arimichi 9, **54**.
 Armstrong 253, 267, 277, **285**.
 Arnhein 21, 24.
 Arndt **247**.
 Arnould, E. 126, **184**.
 Aschoff, L. 125, 135, **184**.
 Auricchio 35.

 Bachmann 9, 21, 46, 49.
 Badger, L. F. **326**.
 Bächer 46.
 Bäumler, O. 39, **54**.
 Baginski 28.
 Baidakowa, S. L. 219, 220,
 227, **247**.
 Baily 4, 40, **54**.
 Baland 118.
 Bamberger, Ph. **54**.
 Barbellion 66, **117**.
 Barbillion 60.
 Bareggi 196, 198, **242**.
 Barg, G. S. **247**.
 Barros, E. 252, 258, 262, 266,
 268, 280, 281, 310, **326, 327**.
 Bartel, I. 158, **184**.
 Barthélemy 113, **117**.
 Barthez 28.
 Bauer, I. 131, 149, 152, 154,
 155, 156, 157, 158, 172,
 183, **184**.
 — K. H. 152, **184**.
 Baur, E. 143, **184**.
 Baumgarten, P. v. 128, **184**.
 Bayer, W. 24, 25, 33, 37, 39,
 46, 48, 51, **54**.

 Bayet 76.
 Beaudette, von 310.
 Bechhold, H. **242, 247, 292**.
 Becker 24.
 Beckmann 150, **184**.
 Bedson, S. P. 256, 289, 294,
 300, 301, 302, 303, 304,
 305, 309, 310, 311, 312,
326, 330.
 Behrend 72.
 Behring, E. v. 124, 132, 138,
 139, 140, 141, 142, 148,
184.
 Beitzke, H. 125, 138, 139, 149,
 160, **184**.
 Belin, M. 200, **242, 247**.
 Benech 106, **117**.
 Benedek 84.
 Beneder 117.
 Beneke 153, 154, **184**.
 Benjasch 8.
 Bennholdt-Thomsen, C. 32, **54**.
 Benze 165, 169, **187**.
 Berend 117.
 Berg, van dem **247**.
 Berge 310.
 Berghaus, W. 175, **184**.
 Bergmann, v. 158, **184**.
 Bernard, Léon 163, 164, **184**.
 Berry, G. P. 270, 297, 308,
 311, 312, 316, **331**.
 Bertin 75, **117**.
 Besredka 15, 40.
 Bessau, G. 40, **54**.
 Besser, L. 77, 198, **242**.
 Besta, B. 134, **185**.
 Bettelheim, M. 163, **190**.
 Bieling, R. 37, 40, 140, **185**.
 Biemann, F. 136, **185**.
 Bier, O. 293, **330**.
 Bischoff, H. 32, 39, 44, 50, **54**.
 Bland, I. O. W. 300, 301, 304,
 305, **326**.
 Bliss, E. **56**.
 Blumenberg, W. 128, 148, **185**.
 Boas, Harald **117**.
 Bockay, v. 35.
 Boissezou, de 112, **117**.
 Bonhoff, H. 198, 199, 202, **242**.
 Borchardt 155, 158, **185**.
 Bordet, I. 7, 12, 14, 15, 23,
 38, 40, 41, 51, 53, **54**.
 Borrel 172, **185**.

 Bortz 277, 279, 280.
 Bourgeois 66, **117**.
 Braeuning 125, 136, 142, 147,
 149, 158, 175, **185, 189**.
 Bratton 277.
 Brdlik, I. **54**.
 Breger, Johannes 58, 100, **117**.
 Brehmer, H. 153, 154, 166,
 168, 170, 174, **185**.
 Breinl, E. 227, **242**.
 Brest 20.
 Breton **118**.
 Bronstein, N. O. 227, **247**.
 Bruce-Steele, A. 254, 265, 267.
 Bruck **117**.
 Brugsch, Th. 154, 155, 156,
 170, **185**.
 Brull 60, **120**.
 Bruns 81, **117**.
 Brunsgaard 80, **117**.
 Bucura 67, **117**.
 Buddingh, D. J. 203, 222, 223,
243.
 — G. J. **328**.
 Bufalini, E. 175, **185**.
 Buisson **185**.
 Buist **247**.
 Burghard 9, 21, 46, 49.
 Burnet Et **189**.
 — F. M. 256, 262, 263, 288,
 305, 307, **327**.
 Burell 100, **118**.
 Bushnell 126, 145, 171, **185**.
 Butler, G. G. 223, 225, **247**.
 Buttersack, F. 195, **242**.

 Calmette, A. 127, 171, 172,
185, 203, 204, 206, 207,
 219, 234, **242**.
 Canti, R. G. 301, 303, 304, 317.
 Carmichael **242**.
 Carrel, A. 203, 211, 212, 213,
 214, 218, 219, 235, **242**.
 Carriere, H. **250, 327**.
 Carvalho, A. de 131, **185**.
 Casagrandi, O. 202, **242**.
 Cassignia 75.
 Castaneda 301, 305, 306.
 Cavaillon 91, 108, 109, **118**.
 Cerza, L. **54**.
 Cesare, Giannino de 67, **118**.
 Chagas, C. 262, **327**.

- Chalybäus, Ch. 200, **242**.
 Chambessédès 41.
 Chastenet de Géry 118.
 Chatschatirjan 81, **118**.
 Cheever, Austin W. 85, **117**.
 Ch'en, W. K. 220, **242**.
 Chiale 62, **118**.
 Chiclet, André 106, **117**.
 Chiewitz 3, 20, 24, 31, 43, 49.
 — Meyer 5.
 Christensen 35.
 Chwalla 65, **118**.
 Cincinnati, A. 214, **242**.
 Citron 118.
 Clauberg 63.
 Claudian 60.
 Cockshut, K. W. 54.
 Coerper, C. 155, 157, 175, **185**.
 Coffey, J. M. 221, 240, 241, **242**.
 Cohn, F. **247**.
 Cohnheim 124, 155, 185.
 Cole, Harold N. 95.
 Coles 300, 302.
 Collins 29, 30.
 Comby, J. 185.
 Cooney 120.
 Copeman 198, **242**.
 Cornet 124, 127, 155, 164, 165, **185**.
 Correa 52.
 Cracium, E. C. 207, **242**.
 Craigie 309.
 Cramer 270.
 Crodol, B. 212, 228, **244**.
 Culotta, Ch. 54.
 Cumming **327**.
 Cummins Lyle 172, **185**, 145.
 Cumpston **327**.
 Curschmann, C. Th. 170, **185**.
 Czaplewski **250**.
 Czerny 53, 157, **185**.
- Dagnelie, I. 51, 54.
 Dahr 76.
 Dale H. **248**.
 Darwin, C. 172, **185**.
 David H. 310, **327**.
 Debré, R. 3, 12, 20, 29, 40, 163, **185**, 184.
 Degwitz, R. 40, 54.
 Demnitz, A. 41, 54.
 Denés 44.
 Deycke 172, **185**.
 Diehl, K. 150, 158, 165, 168, 169, 174, 176, 177, 178, 183, **185**.
 Dietl 187.
 Döbelis 53.
 Doehle, P. **248**.
 Doerr, R. **248**, **327**.
 Dold 6.
 Dombrowski, W. 198, **243**.
 Dominici 16, 51.
 Dorn, F. 183, **185**.
- Dornedden 118.
 Dougal, J. 196, **243**.
 Douglas, S. R. **248**.
 Donthwaite, A. H. **327**.
 Doyer 165, 167, 169, **186**.
 Dräer, A. **248**.
 Dressler, Irmgard 4, 9, 10, 43, 49, 56.
 Drolet, G. J. 164, 170, 186.
 Drouet 91.
 Duperrat 97, **121**.
 Durnbuli, A. M. **327**.
 Duthoit 40.
 Duvie 103, **118**.
- Eagles, G. H. 215, 216, 217, 219, **243**, **247**, **248**.
 Eckstein, E. **186**.
 Eddie, B. 253, 262, 265, 268, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 288, 289, 290, 291, 292, 294, 297, 307, 308, 310, 314, 315, 318, 319, **329**.
 Edel, W. 174, **186**.
 Eichwald, K. 155, **186**.
 Eidherr, A. 310, **327**.
 Ehrmann 277, 279, 280, 281.
 Eldering, G. 8, 12, 20, 55.
 Elias 78, **118**.
 Eliasberg, H. 148, 170, **186**.
 Elkeles, G. 252, 258, 262, 266, 268, 277, 280, 281, 291, 297, 299, 310, 326, **327**.
 Ellicot, V. L. 264, 267, **327**.
 Engel, St. 128, 147, 148, **186**.
 Engelhardt 61, **118**.
 Enoch 197, **246**.
 Eppinger 295.
 Epstein, D. 158, **186**.
- Fahr **248**.
 Fassbender, A. 45, 54.
 Favre 118.
 Feer 29.
 Feilchenfeld 86, **118**.
 Feiler 195, **243**.
 Feldweg, P. 157, **189**.
 Felke 60, **118**.
 Ferguson 145, 171, **186**.
 Fessler 117, **118**.
 Feyrter 19, 52.
 Ficker **248**.
 Field, J. W. 223, **243**.
 Fildes 3.
 Findlay, G. M. **327**.
 Finizio 24.
 Fischer 8, 236.
 — Carl 80, **118**.
 Fish 277.
 Fishberg 126.
 Fisher, H. R. **327**.
 Fleming 174, **186**.
 Flexner, S. 202, **243**.
- Florschütz, G. 144, 156, **186**.
 Flügge, C. 129, **186**.
 Fontana-Tribondeau 229.
 Fonteyne, P. 8, 17, 19, 31, 50, 51, 54.
 Foord, A. G. **327**.
 Force, J. M. 222, **245**.
 Fornet, W. 200, **243**, **248**.
 Fortner, J. 252, 253, 259, 264, 265, 266, 269, 270, 273, 274, 276, 283, 285, 286, 289, 290, 291, 292, 294, 295, 296, 297, 298, 300, 302, 305, 306, 308, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 324, **327**.
 Foster, L. **329**.
 Fournier 91, 92.
 Fraenkel, E. 21, 24, 46, 50, 200.
 Frank 52, 61.
 Frawley, J. M. 35, 36, 38, 52, 54, 56.
 Frei, Wilhelm 101, **118**.
 — W. 257, **328**.
 Freudenberg 144.
 — K. **192**.
 Freudenthal, W. 61, **118**.
 Friebös 68, **118**.
 Friedemann 107, **118**.
 Friedländer 24.
 Frisch 150, **186**.
 Fröhlich, H. 44, 60, **118**.
 Fornet 199.
 Fujisawa, Y. 218, 219, **244**.
 Fukushima 2, 35.
 Funk, M. **248**.
- Gaffky **248**.
 Gaede, H. 292, **328**.
 Gärtner 116, **118**.
 Gallardo, E. 241, **243**.
 Galloway, J. A. **327**.
 Galton, Francis 172, **186**.
 Gardner, A. D. 13, 14, 22, 36, 39, 50, 55.
 Garner, J. R. 111, 112, **118**.
 Garré, C. 196, **243**.
 Garzia 45.
 Gassner 194, **243**.
 Gastou 277, 281.
 Gaucher 92.
 Gautier 118.
 Gay, F. P. 222, **243**.
 Gebert 260, **328**.
 Geiler, A. B. 55.
 Gengou 7, 14, 15, 40, 41, 51, 53.
 Gerard 40.
 Gerlach 258, 325.
 Ghon, A. 130, 147, 148, **186**.
 Giemsa 228.
 Giese 2, 23, 24, 277, 280, 281.
 Gildemeister, E. 209, 212, 228, **243**, **244**, **248**, **328**.

- Gilmore, E. St. G. 248.
 Gins, H. 200, 202, 204, 205,
 219, 234, 243, 249.
 Gioseffi 118.
 Girthmühlen 46.
 Glage 262.
 Godinho, R. 223, 243.
 Götze, Siegrid 24, 25, 37, 52,
 55.
 Goetzl 128, 147, 186.
 Gollub, H. 292, 329.
 Goodpasture, E. W. 203, 222,
 223, 224, 237, 239, 240,
 243, 247, 302, 305, 328.
 Goolston, D. 328.
 Gordon, E. F. 54.
 — M. H. 281, 328.
 Gottschalk 93, 115, 118.
 Gottstein, A. 107, 118, 124,
 128, 144, 145, 146, 147,
 148, 149, 165, 166, 172,
 186.
 Govaerts, A. 164, 186.
 Gow 279.
 Graeff, S. 137, 186.
 Gram 197.
 Grate, M. 329.
 Greely 248.
 Green 277, 279, 280.
 Griffith 131.
 — A. Stanley 186.
 Grigoriew 248.
 Gross-Hardt, Fr. 267, 269,
 274, 279, 328.
 Groth, A. 200, 227, 243.
 Grotjahn, A. 183, 186.
 Grüneberg 79.
 Grünhagen 248.
 Grumbach 257.
 Grund, M. 250.
 Grzimek, B. 291, 327, 328.
 Gsell, O. 175, 186.
 Guarnieri, G. 195, 243, 248.
 Guelpa 80.
 Günther, H. 186.
 Guenther, K. 277, 280, 310,
 328.
 Guérin, M. C. 126, 161, 186,
 203, 204, 207, 219, 234,
 242, 244.
 Guest, D. 267, 330.
 Guett 328.
 Guilgut, E. A. 227, 244, 247.
 Guillain 74, 118.
 Gulland, G. L. 262.
 Gundel, M. 2, 4, 5, 6, 8, 9, 10,
 11, 14, 24, 25, 36, 37, 45,
 46, 47, 48, 49, 51, 52, 55,
 144, 186.
 Guralski 31.
 Gutmann, M. J. 186.
 Guttman, P. 196, 244.
 Gutzeit 267, 269, 270, 328.
 Gwerder, J. 168, 186.
 Haaften, J. A. v. 12, 44, 45,
 55.
 Haag, F. E. 183, 187.
 Haagen 259, 286.
 — E. 193, 209, 210, 211, 212,
 213, 217, 218, 219, 221,
 228, 230, 234, 244, 246,
 248, 250.
 Habs 328.
 Hach, J. W. 206, 244.
 Haecker, V. 152, 158, 183, 187.
 Haedke 277.
 Haedtke 279, 281.
 Haegler 165, 187.
 Haendel 76.
 Hagen, W. 149, 170, 187.
 Hager, E. 145, 187.
 Halladay 267.
 Hallenberger 207, 244.
 Halliday, Ch. H. 264, 327.
 Hallier 248.
 Hambrecht, W. 4, 18, 19, 20,
 21, 22, 28, 29, 44, 50, 57.
 Hamburger, F. 132, 147, 148,
 187.
 Hamel 91, 144, 187.
 — C. 283, 328.
 Hansen, Klaus 150, 168, 187,
 191.
 Harbitz 148, 187.
 Harde 200, 203, 244.
 Harmon, G. E. 31, 55.
 Harris, N. 328.
 Harrison, R. G. 75, 119, 201,
 244.
 Hart, C. 152, 160, 187.
 Hartmann, M. 249.
 Harvey, D. F. 54.
 Hasseltine, H. E. 328.
 Hauser 248.
 Haustein 90, 122.
 Hayakawa 16, 51.
 Heckscher, H. 141, 187.
 Hedrén, G. 148, 187.
 Hegler, C. 262, 266, 267, 268,
 274, 276, 277, 278, 279,
 280, 281, 309, 318, 328.
 Heiko, J. 54.
 Heimbeck 136, 141, 187.
 Heinemann 172, 187.
 Heiner, v. 119.
 Heinrichsbauer 16.
 Helmchen, H. 45, 55.
 Helsby, R. J. 277, 327.
 Hendersohn, H. G. 16, 21, 51,
 57.
 Hendrick 8, 20.
 Henle, Jakob 303.
 Herderschée 277, 278, 279,
 280.
 Hersch, L. 187.
 Herzberg, K. 218, 224, 228,
 229, 230, 236, 238, 239,
 244, 292, 302, 328.
 Hess 24, 44.
 Hetsch, H. 328.
 Heubner 29.
 Heuer, G. 209, 243.
 Heymann, K. 61, 118.
 Hildebrandt, W. 55.
 Hilgermann 85, 119.
 Hill, H. 28, 55.
 Hillenberg 44.
 Hillier 279, 280.
 Hinds-Howell 113, 119.
 Hinz 270.
 Hirano, N. 248.
 His, W. 187.
 Hoder, F. 55.
 Hoelscher, Helena 13, 14, 36,
 50, 57.
 Hoesslin, H. v. 328.
 Hofmann, P. 309, 310, 331.
 Hoffmann, E. 94, 118.
 Hoge, V. M. 297, 328, 329.
 Hogge 65, 119.
 Hollböhl 62, 119.
 Holló 147, 150, 187.
 Holt, L. E. 56.
 Home 69.
 Hondilink 29.
 Horder 279.
 Horner 16.
 Hornor 19, 21, 51.
 Hosokawa, M. 247.
 Howell, W. H. 248.
 Huber 94, 119, 174, 187.
 Hudsack, St. S. 250.
 Hübschmann, P. 135, 187.
 Hückel, A. 248.
 Hünemann, C. 33, 39, 44, 55.
 Hueppe, F. 124, 187.
 Hughes 309.
 Huguenin, C. 198, 244.
 Hull 45.
 Huntmüller 248.
 Huntoon 46.
 Hutchinson 269, 277, 279, 280,
 281.
 Hutfield 267.
 Hutinel 88.
 Hyde, R. R. 328.
 Ickert 144, 156, 165, 169, 170,
 187.
 Immermann 248.
 Inaba, J. 21, 44, 45, 50, 55.
 Israeli, C. 204, 247.
 Isabolinski, M. 227, 244.
 Ischigami, T. 201, 214, 244.
 Israeli 203.
 Jacobsen 24.
 Jadassohn 60, 76, 108, 119.
 Jakobsthal 200.
 James 119.
 Janson 119.
 Jaquemart 98.
 Jaschke, R. Th. 160, 187.
 Jazimirska-Krontowska 211,
 218, 219, 244, 245.

- Jeanselme 76.
 Jenner, E. 194, **244**.
 Jitta, J. **329**.
 Jochmann 9, 21, **249**.
 Johannsen 267, 269, 270, **328**.
 Johnsen 29.
 Jordan, P. 60, **118**.
 Jundell, J. 40, **55**.
 Jürgens **248**.
- Kadisch 119**.
 Kairies, A. 24, 25, 52, **55**.
 Kalbfleisch, H. 149, **187**.
 Kallós 158, **187**.
 Kalz 101, **119**.
 Kandyba, L. **55**.
 Karn, Mary 30, 34, **57**.
 Karries 37.
 Kasahara, M. 6, **55**.
 Kaufmann 79, **119**.
 Kauffmann, F. 310, **329**, **331**.
 Kaupe, W. 39, **55**.
 Kautsky **122**.
 Kayer-Petersen, I. E. 138, 149, **187**.
 Keller 36, 45, 46, 47, 48, 51, 52.
 — A. 12, 24, 25, 32.
 — W. 35, **55**.
 Kendrick 12, **55**.
 Kent 198, **244**.
 Kentzler, J. **187**.
 Kersten, H. E. **119**, 171, **187**.
 Kessler, R. **329**.
 Keyes, Edw. L. 70, **119**.
 Kikuth, W. 297, **329**.
 Kilgariff, K. 57.
 Kimura, R. 218, 219, **244**.
 Kirch, A. 150, **184**.
 Kirchner, M. 199, **244**.
 Kirsch 150.
 — -Hort **119**.
 Kiss, v. **119**.
 Klare, K. 149, 150, 157, 158, **187**.
 Klebe 86, **119**.
 Kleine, F. K. 145, **187**.
 Kleinschmidt, H. 2, 4, 10, 49, 55, 125, 132, 146, 148, 156, **188**.
 Klimenko 2, 21, 40, 50.
 Kline 33, 50, **55**.
 Klopstock, A. 32, 46, 47, 51, **55**.
 — Elisabeth 12, 24, 32, 46, 51, **55**.
 Klotz, M. **55**.
 Knöpfelmacher, W. **55**.
 Koch, Robert 2, 49, 123, 124, 135, 140, 181, **188**, 195, **248**, 303.
 Kodama, M. 228, 230, **244**.
 Kölsch 144, **188**.
 Koessler **120**.
 Kogita, Y. 224, **247**.
- Konrad 60.
 Koplik, L. H. **55**.
 Kopp, K. 171, **188**.
 Koranyi 156, 160, **188**.
 Kordi, A. H. 216, 219, **243**.
 Korté, de **248**.
 Kramàr 4.
 Krarup, N. B. 45, **55**.
 Kraus, Fr. 35, 52, 152, 154, 158, **188**.
 Kretschmer, E. 155, **188**.
 Kreuser, F. 147, **188**.
 Krieger, Irmgard 45, **56**.
 Kristensen, B. 12, 20, 25, 33, 34, 43, 44, 50, **56**.
 Krontowski, A. 211, 212, 213, 216, 218, 219, **244**, **245**.
 Krueger, A. P. 35, 39, **56**.
 Krüger, Edith **56**.
 Krulle 86, **119**.
 Krumeich 279.
 Krumwide, Ch. 293, **329**.
 Krumwiede, A. P. 12, **56**.
 Kühnel 79, **119**.
 Külz, L. 171, **188**.
 Kuga, S. 224, **247**.
 Kundratitz, K. 39, **56**.
 Kunert, H. 224, **245**.
 Kyriassides 35.
- Lackner 44.
 Laennec 123, 162, **188**.
 Lafresnaye 292.
 Laing, A. W. 215, **245**, **249**.
 Lambert, R. A. 203, 204, 207, **247**.
 Landmann **249**.
 Landouzy, L. 162, **188**.
 Langdon-Brown 76.
 Lange, Bruno 123, 131, 135, 136, 137, 145, 151, 159, 176, **188**.
 — M. 148, **188**.
 Langer, H. 4, 10, 20, 49, **56**, 65, 107, **119**, 148, 170, **188**.
 Laplane 163, **185**.
 Larsen 25.
 Lasnet **329**.
 Lawson 20.
 Leake, J. P. 222, **245**.
 Lederer, M. 277, 278, 280, **330**.
 Ledingham, J. C. G. 228, **245**, **249**, 303, **329**.
 Lehmann, W. 223, 240, **245**, **249**.
 Lehrfeld (Philadelphia) 72, **119**.
 Leichtenstern 267.
 Leipner 76, **119**.
 Lenz, F. 126.
 Lelong, M. 163, **184**.
 Lenneberg, L. 134, **185**.
 Lentz, O. **249**.
 Lenz, F. 158, 172, 173, 183, **188**.
- Leredde 90, 93, **119**.
 Lesslie 13, 14, 22, 36, 50.
 Lessné 40.
 Letulle 98.
 Letzinski 117.
 Levaditi, C. 86, **119**, 215, 217, **249**.
 Levinthal, W. 256, 288, 289, 290, 292, 295, 299, 300, 301, 302, 303, 305, **329**, **330**.
 Lewis, P. 161, **192**.
 Lewzow, J. 227, **244**.
 Li, C. P. 215, 216, 219, 235, 238, **245**.
 Licheri, B. **249**.
 Lillie, R. D. 277, 278, 280, 281, 289, 297, 300, 302, **329**.
 Linser 69, **119**.
 Lipschütz, B. **249**.
 Lloyd, W. 221, **245**.
 Lochow, M. 38, 52, **56**.
 Löff, A. van der **249**.
 Loeffler 292.
 — F. 168, **188**.
 Löhlein 171, **188**.
 Löschke 160.
 Loeschcke 188.
 Loeser 68.
 Loewenstein, E. 127, **188**.
 Loewenthal 49, 53, **56**.
 Loghem, van 63.
 Lomholt 61, 93, **119**.
 Long, P. H. **56**.
 Louste 91.
 Lubarsch, O. 149, **189**.
 Lubrano 45.
 Lund 98, **119**.
 Lurie, M. B. 139, **189**.
 Luttenberger 68, **119**.
 Luttinger 29, 35.
 Lydtin, K. 135, 139, 142, 158, 173, **188**, **189**.
 Lyth, R. **249**.
- Macdonald, A. 50, 52.
 — E. G. 23, 38, 50, 52, **56**.
 — H. 23, 38, **56**.
 Mackenzie 116, **119**.
 Maclachlan 277.
 Madsen, Th. 28, 29, 30, 36, 38, 52, 56, 96, **119**.
 Maerz **119**.
 Mahaffy, F. 221, **245**.
 Maitland, H. B. 203, 213, 215, 217, 219, 235, **245**, **249**.
 Malenchini 279, 280.
 Maljeau 197, **245**.
 Mallory 16, 19, 21, 51.
 Manikatide 21.
 Mannarini 35.
 Manteufel, P. 4, 9, 10, 43, 49, **56**, 121, **189**.
 Marcel 75, **119**.

- Marchal, J. **329**.
 Marcks 277.
 Marfan 125, 189.
 Marié 8, 12.
 Marie-Prétét 3.
 Marotta, A. 196, **245**.
 Marshall, Jessie 120.
 Martenstein 103, 120.
 Martin, S. C. 198, **245**.
 Martins, F. R. 124, 152, 158, 168, 183, **189**.
 Mathes, P. 152, 154, **189**.
 Maurer 120.
 Mayer, A. 160, 174, **189**.
 — Julius K. 116, **120**.
 — M. 171, **189**.
 Mayoux 89, **120**.
 McCallum 207, **242**.
 McClean, D. 214, 215, 216, **243, 247**.
 McClelland, J. E. 46, **57**.
 McClintock 279, 280.
 McCoy, G. W. 316, **329**.
 McCordock 52.
 McGanghoy **329**.
 McGrath 293.
 McIntosh, J. W. **329**.
 McKay, A. L. 28, **56**.
 McKeod 34.
 McLeod 50.
 McMaster 250.
 McPhedran 141, **190**.
 Méguin, P. **249**.
 Meinicke, E. 126, 131, **189**.
 Meirowski 117.
 Meisel 63, **120**.
 Melfi 21.
 Mencarelli, W. **56**.
 Menschikoff 24, 46.
 Merriless 288.
 Mery 40.
 Metschnikoff, El. 172, **189**.
 Meyer 3, 20, 24, 31, 43, 49, **120**.
 — A. **330**.
 — E. **249**.
 — J. R. **329**.
 — K. F. 253, 254, 255, 256, 262, 263, 265, 266, 267, 268, 273, 274, 275, 277, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 297, 300, 301, 307, 308, 310, 312, 314, 315, 317, 318, 319, **329**.
 — L. F. 94, **120**.
 Midigliani 45.
 Miessner, H. 188.
 Milholland 111, **120**.
 Miller, J. J. 36, **56**, 174, **186**.
 Mineroïn, S. 209, **245**.
 Miravent 75.
 Mishulow 12, 17.
 Möllers, B. 146, 149, **189**.
 Mohs, H. 260, **330**.
 Moltke, O. 257, **330**.
 Moltschanow 69.
 Monchy, de 73.
 Morabito 35.
 Morawitz **189**.
 Morgan, Hugh J. 81, **120**.
 — M. T. **330**.
 Moro **189**.
 Morosow 229, **245**.
 Morschhäuser 76, **120**.
 Mosny, E. 168, **189**.
 Mottram, I. C. **328**.
 Mourrut, E. **56**.
 Mowry 17.
 Muckenfuß, R. S. 213, 215, 217, 228, **245, 246, 250**.
 Mueller 20.
 Müller, Erich 94, **120, 199, 245**.
 — Friedrich v. 124, 155, 158, **189**.
 — O. 136.
 Mühlens, P. **249**.
 Münter, H. 165, 167, **189**.
 Munk, Fr. 158, **189**.
 Murawjewa, O. S. 18, **57**.
 Muytten 120.
 Naegeli, O. 124, 166, 168, **178, 189**.
 Nakanishi, K. **249**.
 Nanu 60, **120**.
 Nauck, E. G. 210, 211, 223, **228, 245**.
 Nègre 131, **189**.
 Neisser 10, 158, **189**.
 Netter 24.
 Neuber 85.
 Neuer, J. 157, **189**.
 Neufeld, F. 125, 134, 173, **186, 188, 290, 330**.
 Neumann 73, **120, 142, 147, 175**.
 — Edith **120**.
 — M. **185**.
 — W. 154, 176, **189**.
 Neurath, R. 28, 45, **56**.
 Neuwelt 65, **120**.
 Newman, George 102, **120**.
 Nichols 35.
 Nickels, V. C. **56**.
 Nieberle, K. 159, **189**.
 Nieuwenhuizen, C. L. C. van **330**.
 Nikolle (Tunis) 92, **249**.
 Nikolski 197, 198, **245**.
 Nobécourt **189**.
 Noguchi, H. 202, 206, **243, 245**.
 Nonne 78, **120**.
 Nye, R. N. 208, 209, 210, 214, 219, **245**.
 Oberndorfer 280, 281.
 Odairas 53.
 Ohrent, S. 46, **57**.
 Ohtawara, T. 209, **245**.
 Okutani 6, 17, 51.
 Oldenbusch 12.
 — C. 293, **329**.
 Opie, E. 141, 145, **189**.
 Opitz 131, **190**.
 Oppenheimer, E. H. 207, **242**.
 Orgell 45.
 Orth, J. 125, **190**.
 Orsh 75.
 Ost 277.
 Othawara 234.
 Pacheco, G. 293, **330**.
 Pässler, H. 32, 52, **56**.
 Pagel, W. 131, 170, **190, 191**.
 Paltauf, A. 157, **190**.
 Pandit, C. G. 224, **245**.
 Parker 309.
 — F. 207, 208, 209, 210, 214, 219, **245**.
 Parneix 87, **120**.
 Paschen, E. 195, 198, 200, 207, 210, 211, 223, 228, 229, **245, 246, 249**.
 Pasteur 84.
 Paucet **120**.
 Pearl, Raymond 8, 12, 20, 156, 164, **190**.
 Pearson, K. 164, 172, **190**.
 Pechletzka, W. J. 18, **57**.
 Peiper, O. 171, **190**.
 Peiser, J. 156, **190**.
 Peller, L. 163, **190**.
 Pende, N. 156, **190**.
 Périn 75.
 Peritz 40.
 Permar 277.
 Pesch 289, 290, 297.
 Peterson 277, 279, 280.
 Petot 40.
 Petrich, E. **330**.
 Petruschky, J. 132, 138, **190**.
 Pezold, v. 66, **120**.
 Pfaffenberg, R. 251, 253, 259, 264, 265, 266, 269, 270, 273, 274, 276, 283, 285, 286, 289, 290, 291, 292, 294, 295, 296, 297, 298, 300, 302, 305, 306, 308, 310, 311, 312, 313, 314, 316, 318, **327, 330**.
 Pfau, L. 35, **56**.
 Pfandler, M. 20, 32, 157, 158, **190**.
 Pfeiffer, E. **249**.
 — L. 98, 196, 197, **246, 249**.
 Piazza-Poliak 118.
 Pinney 110, **120**.
 Pirquet, C. 124, 147, **190**.
 Pitzk 100, **120**.
 Plagniez, Ph. **330**.
 Plange **120**.
 Planner-Wildinghof 131, **190**.
 Planques 84.

Plaut, H. C. 196, **246**.
 Plichet, A. **330**.
 Plotz 205, 206.
 — M. H. **246**.
 Pohlen 100, 107, **120**.
 Pokorny, J. **54**.
 Polayes 277, 278, 280.
 Poleff 21, 46.
 Polland 66.
 Ponzoni 98, **120**.
 Poor, D. W. 203, **246**.
 Porcelli 23.
 Pospischills 19.
 Post **120**.
 Pottmann 73, **121**.
 Praussnitz, C. **330**.
 Prétét 8, 12, 20.
 Pröscher, Fr. 199, **246**.
 Proger, L. **249**.
 Proppe **121**.
 Provazek, S. v. 207, **246**.
 Provitzky 20.
 Prowazek, S. von 195, 198,
 200, **249**.
 Puhl, A. 135, **190**.
 Pye-Smith, E. J. 267, **330**.

Quillian, W. **56**.
 Quist, C. 196, 198, **246**.

Rabinowitsch 200, **246**, **249**.
 Rabinowitz **330**.
 Ranke, E. K. v. 125, 132, 133,
 138, 139, 140, 180, 181,
190.
 Rao, Sanjiva R. 224, **245**.
 Raupach 196, **246**.
 Reddig 121.
 Redding 72.
 Redeker 125, 128, 137, 148,
 149, 153, 158, 171, 176,
 178, **190**.
 Rehberg 175, **190**.
 Reibmayr, A. 170, 172, **190**.
 Reiche, F. 163, 164, 170, **190**.
 Reilly 41.
 Reineck 309, 310.
 Reinhardt, R. 318, **330**.
 Reiter, H. **330**.
 Renaux 24.
 Renta, Kath. **57**.
 Rhea 16, 51.
 Rhoads 311.
 Ribes 72, **121**.
 Rich, A. R. 22, 50, 52, **56**.
 Richardson, I. **243**.
 Richter **120**.
 — Martha 39, **56**.
 Ridler 63, **121**.
 Riedlin 80.
 Riehl **121**.
 Rietschel, H. 37, 39, 40, **56**.
 Riesenfeld 45.
 Rieser 84.

Riffel 165, 166, 168, 169, 170,
 178, **190**.
 Rilliez 29.
 Risel **249**.
 Ritter 277, 279, 281.
 — J. 40, 52, 80, **121**, 165,
 172, **190**.
 Rivalier 41.
 Rivers, Th. M. 3, 203, 211,
 212, 213, 214, 215, 216,
 217, 218, 219, 221, 228,
 235, 238, **242**, **245**, **246**,
250, 270, 297, 308, 309,
 311, 312, 313, 316, **330**,
331.
 Robey, Lucile **57**.
 Rocha-Lima, da **250**.
 Rodenbeck **331**.
 Roemer, R. **56**,
 Römer, P. 124, 132, 135, 138,
 139, 140, 141, 142, 148,
 172, **190**.
 Rohr, F. 45, **56**.
 Rokitansky, Karl 153, **191**.
 Rollet **250**.
 Roloff 131, **191**.
 Romberg, v. 158, **191**.
 Rosenbusch, H. 39, **56**.
 Rosenfeld 142, **191**.
 Roubakine 285.
 Rountree, M. Ph. 305, 307,
327.
 Rous, P. **250**.
 Roux, W. 201, **246**.
 — Berger 99.
 Rowlands, R. A. 277, 279,
 280, 281, **327**.
 Rudder, de 26, 28, 29, 30,
 32, 34, 37, 39, **56**.
 Rudenko, S. L. **247**.
 Ruete 197, 246.
 Ruge, H. **121**.
 Russel 279.
 Ruys, A. Charlotte **121**, **331**.

Sachs 47.
 Saegler, E. 149, **191**.
 Salecker 171, **191**.
 Saltijkow, G. **191**.
 Samberger 66, **121**.
 Sanarelli, G. 172, **191**.
 Satke, O. 158, **191**.
 Sauer, E. 4, 18, 19, 20, 21, 22,
 28, 29, 36, 38, 39, 44, 50,
 52, **57**.
 Scaltritti 75.
 Schaarschmidt, H. **331**.
 Schallmeyer, W. 172, **191**.
 Scheel 136, 141.
 — O. **191**.
 Scherber 117.
 Scherer, A. 149, **191**.
 Schjerming, v. 156, 164, **191**.
 Schlack, H. 158, **191**.
 Schlesinger 292.

Schlesinger, M. J. 208, **247**,
252.
 Schlirf 62, **121**.
 Schlockermann 66, **119**.
 Schlüter, R. **191**, 154, 160.
 — Willy 1, 2, 4, 5, 6, 8, 9, 10,
 11, 14, 24, 25, 36, 37, 41,
 45, 46, 47, 48, 49, 51, 52,
54, **55**, 125.
 Schmerling, A. 209, **245**.
 Schmid, H. J. 257, **331**.
 Schmidt, A. **57**.
 — H. 41, 43, **54**.
 Schminke, A. 133, 135, 138,
191.
 Schneider 44, 280, 297, 299,
 310.
 Schoenfeld **121**.
 Scholte 277, 278, 280, 281.
 Schrempf, K. 157, 170, **191**.
 Schreus 77.
 Schuberth, K. 166, **191**.
 Schüler, W. **191**.
 Schürmann, P. 130, 135, **191**.
 Schütz, W. **188**.
 Schulmann 75, 101, **117**, **121**.
 Schultze, Günther K. F. 73,
121.
 — Rhonhof 150, **191**.
 Schulz, M. 250.
 Schulze, M. 81, 197, **246**.
 Schwartz 140, **185**.
 Schwendker, F. F. 293, 309,
 311, 312, 313, **331**.
 Scott 17, 267, 285, **328**, **331**.
 Seerup 44.
 Segal 147, **186**.
 Seiffert, E. 21, 50, 183, **191**,
 200.
 — G. **246**.
 Semmler 196, **246**.
 Sergeant, E. 162, **191**.
 Seymour, H. **330**.
 Shaw 96.
 Sheriff 131, **190**.
 Shibley, G. S. 13, 14, 22, 23,
 36, 50, 52, **57**.
 Shoetensack, M. 4, 7, 11, **57**.
 Sibbly 14.
 Siebler, S. 46, **57**.
 Sieder, L. E. **57**.
 Siegel, J. 197, 198, 199, **246**,
250.
 Siegmund 279, 280, 281, 289,
 290, 297.
 Sierra 40.
 Silber, L. A. 225, 226, 227,
246.
 Simon 147, 148, 149, 150,
 155, 158, **191**.
 Simonds 92.
 Simons 57.
 Simpson, Levy 268, 277, 279,
 280, 281, 299, 300, **326**,
327, **331**.
 Skljär 89, **121**.

- Sleswijk 7, 12.
 Sluka 148, 187.
 Smith, W. 50, 248.
 Sobernheim 250.
 Sodemann, F. 117.
 Sörensen 35.
 Sonnenschein, C. 331.
 Sordelli 75.
 Sorgo, J. 158, 191.
 Spalding 277, 278, 279, 280.
 Spiethoff 77, 103, 118, 121.
 Sporozynski, T. 225, 246.
 Squire 164, 191.
 Sprunt, D. H. 297, 311, 331.
 Ssawitzka, H. 211, 218, 219, 244, 245.
 Steele, A. B. 331.
 Stefko, W. 155, 191.
 Stehr 269, 270, 331.
 Steinhardt, E. R. 203, 204, 205, 207, 246, 247, 250.
 Stepp, W. 330.
 Sternberg, G. H. 250.
 Sters 40.
 Stevens, J. M. 253, 329.
 Stevenson, T. H. C. 144, 191, 223, 225.
 — W. D. A. 247.
 Stiller, B. 154, 155, 191.
 Stocks, P. 30, 34, 57.
 Stoel, G. 210, 247.
 Stolzová-Sutorisová, Margit 33, 50, 54, 57.
 Stransky, E. 57.
 Straus, J. 191.
 Stroe 40.
 Struve 59, 73, 102, 121.
 Sturdee 267, 285, 328, 331.
 Süpfle 250.
 Suepfle, K. 309, 310, 331.
 Sugare 34, 50.
 Summent, P. 61, 118.
 Sundal, A. 20, 32, 57.
 Szontaghs, v. 53.
 Takenomata 47.
 Tahagi 6.
 Tanaka 250.
 Tandler, J. 152, 192.
 Taniguchi, T. 224, 247.
 Tarrasevitsch, L. 189.
 Taubert, R. 149, 192.
 Teixeira, de Castro 225, 247.
 Teleky, L. 144, 192.
 Tenholt 250.
 Theiler, M. 331.
 Theissier 41.
 Thelander, H. E. 57.
 Thiele 194, 247.
 Thomas 172.
 — E. 61, 121, 192.
 Thompson, R. 222, 243.
 Thomson 262, 279, 280.
 Thorn 62, 121.
 Timakow, W. D. 225, 246.
 Toeplitz 28.
 Togunowa, A. J. 219, 220, 227, 247.
 Tomarkin 250.
 Tomasi (Palermo) 84.
 Tommasi 87, 121.
 Toomey, J. A. 46, 57.
 Torres, Margarinos, C. 225, 247.
 Touraine 96, 97, 121.
 Toussaint 196, 198, 247.
 Toutkowsky 121.
 Trofimova, A. 38, 52, 56.
 Truschina, E. F. 18, 46, 57.
 Tschernjak, J. 227, 244.
 Turban 170, 174, 175, 192.
 Tytler, Burke 116, 121.
 Tyzzer 250.
 Uehlinger, E. 149, 175, 186.
 Uffelmann 28.
 Ungar, R. 39, 57.
 Unger 250.
 Urbanek, K. 250.
 Usilton, Lida J. 121.
 Valentin 3.
 Valgimigli 36.
 Valtis 131, 189.
 Vanselow 250.
 Venuti, A. 57.
 Verge, M. J. 331.
 Verotti, Gnisepe 98, 121.
 Verschuer, v. 168, 169, 176, 177, 178, 183, 185.
 Viborel 109.
 Vilén, Arthur (Stockholm) 63, 121.
 Villa, de 45.
 Villemin, J. A. 97, 121, 123, 124, 192.
 Voet, J. 227, 247.
 Vohwinkel, K. H. 78, 121.
 Voigt, L. 196, 247.
 Volland 156, 192.
 Volpino 250.
 Volterra, M. 258, 331.
 Wagner 24, 281.
 — von Jauregg 82, 83, 122.
 Waldeyer 61, 94, 121.
 Walkhoff 279.
 Ward, S. M. 217, 218, 238, 246.
 Warfield 280.
 Wasielewski, Th. v. 195, 247, 250.
 Wassermann, A. 250.
 Wassermann, M. 99, 175, 192.
 Weber 259, 260, 265, 266, 320.
 Weigert, K. 250.
 Weil 23, 24.
 Weinberg, W. 136, 137, 141, 144, 150, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 192.
 Wenckebach 155, 192.
 Wendenborn 59, 122.
 Wendenburg 90, 122.
 Werber 297, 315.
 Westenhöffer 172, 192.
 Westergaard 165, 192.
 Western, G. T. 289, 299, 300, 303, 309, 311, 312, 326.
 Wheeler, William D. 85, 117.
 Whitehead, R. 329.
 Whitney 82, 122.
 Wiedemann 122.
 Wiese, O. 149, 192.
 Wilcox, H. L. 34, 50, 57.
 Wildman 277, 278, 279, 280.
 Wildtgrube, Fr. 4, 10, 20, 22, 49, 51, 56, 57.
 Wile 96.
 Wilken (Paris) 74, 122.
 Wilson, G. 279, 331.
 Winholdt 23, 24.
 Winkel 60.
 Winkler, W. F. 79, 195, 247.
 Wishart 309.
 Wohlwill 277, 279.
 Woitow 250.
 Wolff, G. 138, 144, 145, 192.
 Wollbach, S. B. 208, 247.
 Wollstein 24, 46.
 Woodruff, A. M. 203, 222, 223, 243, 247, 302, 305, 328.
 Worms 81.
 Wostruchowa, S. J. 246.
 Wright, S. 161, 192.
 Würtzen 141.
 — C. H. 331.
 Wurm, H. 133, 192.
 Wustruchowa 225, 226, 227.
 Wylter 75.
 Yamaoka, Y. 17, 51, 57.
 Yarros 110, 122.
 Zadek, J. 171, 192.
 Zahorsky 35.
 Ziegler 44.
 Zieler 65, 81, 122.
 Ziemann, H. 145, 171, 192.
 Zimmermann 122.
 Zinsser 12.
 Zürn 248.
 Zurbelle 86, 122.
 Zuruzoglu, St. 49, 53, 56.

Sachverzeichnis.

- Abwehrfunktion, natürliche 134.
 — spezifische 183.
 Ätiologie des Keuchhustens 49.
 Agarbacillus 12.
 Agglutinationsreaktion 23, 46.
 Alastrimvirus, Züchtung des — auf der Chorio-Allantois 225.
 Alkoholgewerbe 144.
 Allergie und spezifische Immunität 180.
 Allergiestadium 138.
 Allergische Hautreaktion beim Keuchhusten 45.
 Anaphylaxie 139.
 Anmierkneipe mit Damenbedienung 106.
 Ansteckung, intrafamiliäre 169.
 Ansteckungsbedingung, natürliche 137.
 Ansteckungsgefährlichkeit, Aufhören der 80.
 Ansteckungsverhütung 183.
 Antikörper, komplementbindende 51.
 Antipsittakoserum 303.
 Anzeigepflicht bei Lymphogranuloma inguinale 102.
 Aortenerkrankung, syphilitische 78.
 Arthritis, gonorrhöische 62.
 Ascites-LEVINThAL-Agar 63.
 Augenblennorrhöe, Behandlung der 72.
 Augenentzündung der Neugeborenen, gonorrhöische 71.
 Auslesetheorie 172.
 Auslesevorgang 172.
 Autogruppennaccine 35.
- Bacille Coquelucheux 54.
 Bacillenträger 33.
 Bacillus pertussis 54.
 Bakterieller Erreger, Isolierungs- und Züchtungsversuche 195.
 Ballungsreaktion, MÜLLERsche 62.
 Behandlung, antisiphilitische 75.
 Behandlungspflicht der Geschlechtskrankheiten 116.
- Bevölkerungsbewegung und Tuberkulosesterblichkeit 168.
 Bewahrungsgesetz 105.
 Blatternbildung 197.
 Blenovaccine 67.
 Blutbacillus 12.
 Blutbild beim Keuchhusten 44.
 Bluttransfusion 80.
 Blutuntersuchung, serologische 80.
 Blutwasseragar 63.
 Bordell, Wiedereinrichtung von 106.
 BORDET-Agar 5, 43.
 — -GENGOU-Bacillus 2, 21, 25, 45, 49.
 — — — Diagnose, hautbiologische 6.
 — — — — kulturelle 3.
 — — — — morphologische 2.
 — — — — serologische 7.
 — — — — Übertragungsversuche des 21.
 — — -Kartoffel-Glycerinagar 5.
 — — — -Glycerinvollblutagar 9.
 — — Keuchhustenbacillus 1.
 — — -Kultur 50.
 — — -Nährboden 3.
 — — — Hustenplatte zur 3.
 — -Medium 3.
 BREHMERSches Gesetz 174.
- CARREL-Schale 211, 234.
 Chemotherapie bei der Gonorrhöe 66.
 — nach EHRlich 85.
 Chorio-Allantois 225.
 — Züchtung des Alastrimvirus 225.
 Complignons 68.
 CREDÉsche Prophylaxe 72.
 Cytorrhcytes vaccinae Guarnieri 199.
- Dermovaccine 215, 217, 219.
 Dermovaccinevirus 212.
 Diagnose, bakteriologische des Keuchhustens 42.
 Diathese 157.
- Dickreaktion 46.
 Differentialdiagnose, Sarkom und Muskelkumma 99.
 Diphtherie, Sterblichkeit an 27, 28.
 Diskordanz der Umwelt 176.
 — der Umweltfaktoren 178.
 Dmelcos, Streptobacillen vaccine 100.
 Dresdner Stäbchen 309, 310.
 Durchseuchungsimmunität 133.
 Dystrophia adiposogenitalis 93.
- Ehekonsens, Erteilung der 81.
 Eheverbot 183.
 Eihautkulturvirus 224.
 Eihautlymphe 239.
 Eihautvaccinevirus 224.
 Einkursystem nach SPIETHOFF 77.
 Einschlußkörperchen oder Vaccine- 195.
 Eintropfengewebekultur 202, 234.
 — Vaccinevirus 203.
 Eintropfenhodenkultur 233.
 Eintropfenkultur 230.
 Elementarkörperchen 195, 229, 242.
 Encephalitis, hämorrhagische 79.
 Endokrines System 157.
 Endotoxine coquelucheux 54.
 Epidemiologie des Keuchhustens 26.
 Erbfaktor 161, 169.
 — bei der Tuberkulose 127, 178, 181.
 — für das Tuberkulosegeschehen 173.
 Erblichkeits- und Konstitutionsforschung 125.
 Erbsyphilis 89.
 Erfahrung, epidemiologische 171.
 Erstinfektion 132.
 Exposition 166.
 — der Zwillinge 177.
 — familiäre 167.
 Expositionsverhältnis 138.
- Familiensyphilis 96.
 Fastenkur 80.
 FELSENBURG-Fleckfieber 208.

- Fibroblastenkultur 210.
 Filtrierbares Virus 53.
 Fingerschanker 82.
 Flaschenkultur 235.
 FREISCHE Reaktion 101.
 Frühehe, Forderung der 117.
 Fürsorgedienst im Krankenhaus 107.
- GABRITSCHESKY-Schalen** 206.
 Gefangenenanstalten, Geschlechtskrankheiten in den 104.
 Gelatinepräparat, desinfizierendes 87.
 Gelbfiebertypus 218, 228.
 Gelenkentzündung, gonorrhöische 62.
 Genotypus des Individuums 160.
 — Tuberkulosedisposition 183.
 Geschlecht und Psittakoseerkrankung 265.
 — und Tuberkulose 149.
 Geschlechtskranke, Reichszählung der 114.
 Geschlechtskrankheit, Behandlungspflicht 116.
 — Bekämpfung der 107.
 — in Industriebetrieben 111.
 — vierte 100.
 Geschlechtskrankheiten, Fortschritt im Kampfe gegen die 58.
 — Gesetz zur Bekämpfung der 59.
 — in den Gefangenenanstalten 104.
 — Prophylaxe der 87.
 — Verhütung der 87.
 — Volksaufklärung über 109.
 — Zwangsbehandlung 116.
 Geschlechtsverkehr, vorehelicher 117.
 Geschwülste, bösartige 97.
 Gesundheitsfürsorge- und Lebensverlängerungsdienst 113.
 Gesundheitszeugnis im Staate Michigan 113.
 Gewebekultur 201.
 Gewebsextrakt 231.
 Gewohnheitsverbrecher, Gesetz gegen die gefährlichen 105.
 Gonacrin-Lösung 66.
 Gonococcus, Biologie des 72.
 Gonokokken, der kulturelle Nachweis der 60.
 — lebende 68.
 Gonokokkensepticämie 60.
 Gonokokkenvaccine 60.
 Gonorrhöe 59.
- Gonorrhöe in abnehmenden Stadium 70.
 — Behandlung der 64.
 — Chemotherapie bei der 66.
 — chronische 70, 71.
 — Diagnose der 59.
 — Intradermoreaktion auf 61.
 — Komplementbindungsreaktion bei 61.
 — latente 65.
 — Lokalbehandlung der 66.
 — beim Manne, Behandlung der akuten 70.
 — — Erkennung der akuten 70.
 — des Nervensystems 69.
 — ruhende 60.
 — als Ursache der Unfruchtbarkeit 73.
 — Vaccinebehandlung der 67.
 — weibliche 65.
 Gonorrhöebehandlung, Krisis in der 65.
 — Schwierigkeiten der 72.
 — Zusammenfassung der 70.
 Gonorrhöische Augenentzündung der Neugeborenen 71.
 — Strikturen 71.
 — Urethritis 71.
 Gonotoxin 68.
 GUARNIERISCHE Einschlusskörperchen 202, 206.
 — Körperchen 203, 205, 222, 228.
 — und PASCHENSche Elementärkörperchen 226.
 Gummi und Tabakplantage 177.
- Habitus asthenicus** 154.
 — und Tuberkulose 153.
 Hautreaktion von FREI 101.
 — allergische beim Keuchhusten 45.
 Hefekultur 227.
 Herpesvirus 218, 228.
 HERXHEIMERSche Reaktion 78.
 Hodengewebekultur 204, 209, 219.
 Hühnerbryonaleextrakt 211.
 Hühnerei, befruchtetes 222, 236.
 Hühnerembryonalgewebe 211, 214.
 Hühnernierengewebe 213.
 Hühnerpockenvirus 222.
 Hühnerserum-Tyrodellösung 213.
 Hustenanfall, paroxysmaler 43.
 Hustenaussaatmethodik 3, 43.
 Hustenplatte 3, 13.
- Hustenplattenmethodik 20, 31, 33, 44, 48.
 Hygieneorganisation des Völkerbundes 77.
 Hypophyse, Erkrankung der 92.
- Immunisierung, künstliche gegen Tuberkulose 140.
 — passive 40.
 Immunität 32, 133, 139.
 — erworbene spezifische 132.
 — gegen Neufunktionen 134.
 — spezifische und Allergie 180.
 Immunitätslage des Infizierten 143.
 Immunologie des Keuchhustens 26.
 Immunrekonvaleszenten-serum 40.
 Impfstoffbehandlung, spezifische 37.
 Industriebetrieb, Geschlechtskrankheit 111.
 Infektion, intrafamiliäre 167.
 — massige 137.
 — stumme 73.
 Infektionsbedingung 161.
 Infektionsbedingungen der Tuberkulose 128.
 Infektionsdosis, Unterschiede der 130.
 Infektionshäufigkeit 146, 151.
 Infektionslehre, einseitige 124.
 Infektionsmoment, Bedeutung des 127.
 Influenzabacillus 8, 11, 49.
 — und Keuchhustenbacillus, Differenzierung 8.
 Internationale Union zur Bekämpfung der venerischen Gefahr 76.
 Intradermoreaktion auf Gonorrhöe 61.
 Isolierungs- und Züchtungsversuche bakterieller Erreger 195.
- Jahreszeitliches Auftreten des Keuchhustens 31.
 Jodipin Merck 79.
- Kälberlymphe 197, 222.
 Kanarienvogel 254, 291.
 Kaninchenhodengewebe 208.
 Kartoffel-Glycerin-Vollblutagar 3.
 Keuchhusten, abortive Form des 48.
 — abortiver 33.
 — Ätiologie des 49.
 — allergische Hautreaktion 45.

- Keuchhusten, bakteriologische Diagnose 42.
 — Blutbild beim 44.
 — Diagnose des 44.
 — Epidemiologie des 26.
 — Immunologie des 26.
 — jahreszeitliches Auftreten des 31.
 — konvulsives Stadium des 37.
 — Letalität des 28.
 — Pathogenese des 41.
 — Serologie des 23.
 — serologische Reaktion 46.
 — Sterblichkeit an 27, 28.
 — Therapie des 35.
 — Weiterverbreitung des 34.
 Keuchhustenaussaatmethodik 43.
 Keuchhustenauswurf filtrat 52.
 Keuchhustenbacillen antigen 35.
 Keuchhustenbacillenextrakt 38.
 Keuchhustenbacillus 34, 40, 45, 49, 50.
 — BORDET-GENGOU 1, 8, 11, 14.
 — Erregernatur des 53.
 — und Influenzabacillus, Differenzierung 8.
 — Variabilität des 12.
 — Vorkommen und Nachweis des 19.
 — Züchtungsmethoden des 36.
 Keuchhustenbakteriophage 18.
 Keuchhustenbronchopneumonie 19.
 Keuchhustendiagnose, Methoden der 42.
 Keuchhustenendotoxin 14, 15, 17, 41, 45, 51.
 Keuchhustenerkrankung 54.
 — Ätiologie der 52.
 — natürliche 25.
 Keuchhustenerreger 56.
 Keuchhustenfrage 55.
 Keuchhustengehirn 57.
 Keuchhustengift 45.
 Keuchhusteniimpfstoff 35, 37, 51.
 Keuchhustenkultur 46.
 Keuchhustenkulturfiltrat 17.
 Keuchhustenpathologie 57.
 Keuchhustenpatientensera 47.
 Keuchhustenproblem 1, 49.
 Keuchhustenprophylaxe 56.
 Keuchhustenzidiv 25, 32, 54.
 Keuchhustenserum, antitoxisches 54.
 Keuchhustenstation 48.
 Keuchhusten therapie 19.
 Keuchhustenvaccination 38, 40.
 Keuchhustenvaccine 35, 38, 56.
 Kindergonorrhöe 62.
 Kinderkrankheit, ansteckende 29.
 Kindersterblichkeit in tuberkulösen Familien 163.
 — tuberkulöser Eltern 162.
 Kindheitsinfektion, immunisierende 141, 172.
 Knochencaries, syphilitische 74.
 KOCHSche Forderung 50.
 Körperverfassung, individuelle 125.
 Komplementbindungsmethode 46.
 Komplementbindungsreaktion 24, 25, 21, 46, 48.
 — bei Gonorrhöe 61.
 — diagnostischen Wert der 47.
 Komplementbindungsverfahren 62.
 Konkordanz der Umwelt 176.
 Konstitution 153, 164.
 Konstitutionsanomalie, zur Erkrankung disponierende 153.
 Konstitutionsforschung 158.
 Konstitutions- und Erblichkeitsforschung 125.
 Konstitution und Organdisposition zur Tuberkulose 158.
 — und Tuberkulose 152.
 Kontagion der Pocken 194.
 Kontagionsindex 30.
 Konvulsives Stadium des Keuchhustens 37.
 Krankenhausfürsorge, soziale 96.
 Krankenhausvereinigung, internationale 108.
 Krankheitsbereitschaft, erbliche 151.
 Krankheitsentstehung 165.
 Krebs des Mundes 98.
 — und Syphilis 97.
 — — Verbreitung der 115.
 Krebsverhütung 98.
 Kulturlymphe zur Pockenschutzimpfung 238.
 Kulturvaccine 220.
 Kulturvaccinevirus 223.
 Lebensalter und Tuberkulose 146.
 Lebensverlängerungs- und Gesundheitsfürsorgedienst 113.
 Lehrer, tuberkulöse 169.
 Letalität des Keuchhustens 28.
 LEVINTHAL-Agar 5.
 LEVINTHAL-Körperchen 308.
 — -Nährboden 4.
 LEVINTHAL-COLES-LILLINKörperchen 278, 300.
 LEVINTHALScher Kochblutagar 9.
 LÖFFLER-Beize 228.
 Luesbehandlung, Richtlinien für 77.
 Lungenkrebs 98.
 Lungenschwindsucht, chronische 141.
 — des Erwachsenen 138.
 Lymphatismus 157.
 Lymphe, humanisierte 212, 219.
 Lymphkörperchen 199.
 Lymphogranuloma inguinale 100.
 — — Anzeigepflicht 102.
 Mädchenhandel, Bekämpfung des 106.
 Magenkrebs 98.
 Maitland-Medium 215.
 — -Verfahren 215, 216.
 Malariabehandlung in Irrenanstalten 83.
 Malariatherapie 82, 83, 84.
 — der Paralyse 80.
 MANDLER-Kerze 214.
 Masern, Sterblichkeit an 27, 28.
 Maul- und Klauenseuchevirus 228.
 MEINICKE-Flockungsreaktion 76.
 — -Klärungsreaktion 76.
 Meldepflicht, allgemeine 107.
 Meningitis, symptomlose syphilitische 117.
 Metalloprävention 86.
 Metastase tuberkulöser Prozesse 135.
 Methoden der Keuchhustendiagnose 42.
 Microbacterium multiforme psittacosis 300.
 Micrococcus tetragonus Klebs 196.
 Microsporidium bombycis 201.
 Milieueinfluß 161, 178.
 Mischinfektion mit zwei Bacillentypen 137.
 Mischvaccine 67.
 Mittelohrentzündung, eitrig.
 MÜLLER-Ballungsreaktion 62.
 Muskelgumma und Sarkom, Differentialdiagnose 99.
 Mutter, syphilitische, Schicksal der Kinder 96.
 Myosalvarsan 94.
 — -Bismogenolkur 94.
 Myositis, syphilitische 99.
 Myxotorulakefir 227.

- Nachkommen der Tuberkulosen 162.
 Naturheilverfahren 82.
 Nebenhodentzündung, Behandlung der 70.
 Neopepton 18.
 Neosalvarsan-Quecksilberkur 94.
 Nervensyphilis 82, 90, 92.
 — soziale Bedeutung der 91.
 — Verhütung der 84.
 Neugeborene, gonorrhorrhische Augentzündung der 71.
 Neurasthenie, syphilitische 74.
 Neurolapine 209.
 Neurovaccine 217, 219.
 Neurovaccinevirus 210, 211, 212.
 Nierenextraktnährboden 218.
- Obduktionsstatistik 114.
 Organdisposition, erbliche 183.
 — und Konstitution zur Tuberkulose 158.
 Organlokalisierung der Tuberkulose 160.
- Papageienkrankheit, Psittacosis 251.
 — Reichsgesetz zur Bekämpfung der 321.
 — Verordnung zur Bekämpfung der 322.
 Papageienvögel, australische 286.
 Paralyse, Malariatherapie der 80.
 — progressive 83.
 Paralysis agitans 74.
 PASCHENSche Elementarkörperchen 228, 302.
 — und GUARNIERI-Elementarkörperchen 226.
 Pertussis, Vaccinebehandlung der 39.
 Pertussisvaccine 36, 57.
 Petein 35.
 Pferdeserum-Schokoladenagar 17.
 Pflichtschutzbehandlung 86.
 Phytossan 35.
 Pocken, Kontagion der 194.
 Pockenerreger 194, 199.
 — Isolierung und Züchtung eines 197.
 — von SIEGEL 197.
 Pockenforschung 195.
 Pockenlymphe 199.
 Pockenschutzimpfung, Kulturlymphe zur 238.
 Pockenviruszüchtung 201.
 Poliomyelitis virus 202.
 Polymerie 183.
- Präventivbehandlung der Syphilis 86.
 Primärinfekt, Eintrittspforte und Lokalisation 130.
 Primärinfektion bei Erwachsenen 142.
 — späte 136.
 Primärkomplex, tuberkulöser 129.
 Prophylaxe, spezifische 35.
 Prostitution, niedere 100.
 Proteosepepton 18.
 Psittacosis, Ätiologie 300.
 — allgemeine Epidemiologie 253, 262.
 — Bekämpfung 318.
 — Desinfektionsversuche 315.
 — Differentialdiagnose 276.
 — — veterinäre 291.
 — Epidemiologie und Symptomatologie 281.
 — Erkrankung 268.
 — Fieberverlauf 274.
 — Forschungsergebnisse 313.
 — gesetzliche Maßnahmen 318.
 — Immunität 311.
 — Inkubationszeit 268.
 — Klinik 267.
 — Konservierungsversuche 314.
 — Kontaktinfektionsversuche 314.
 — Krankheitsdauer 274.
 — Laboratoriumsdiagnose 307.
 — Letalität 266.
 — Mäusepassage 313.
 — Papageienkrankheit 251.
 — pathologische Anatomie 277, 289.
 — und Salmonellose, Differentialdiagnose 292.
 — Schutzmaßnahmen im Laboratorium 316.
 — Therapie 276.
 Psittakose des Menschen 267.
 — der Papageienvögel 281.
 — — Versuchstiere 293.
 — Übertragung der 266.
 — Verbreitung der 286.
 Psittakoseerkrankungen, jahreszeitliche Verteilung der 264.
 — sächsische 260.
 Psittakose-Laboratoriumsinfektion 257.
 Psittakosevirus 228.
 Pubertätszeit 181.
- Quartanaparasit 83.
 Quecksilbercyanid 66.
 Quecksilbereinreibung 78.
- Reaktion, serologische beim Keuchhusten 46.
 Reichsgesetz zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten 103.
 Reichsmarine 86.
 Reichsverband, zoologische Spezialgeschäfte Deutschlands 324.
 Reichszählung der Geschlechtskranken 114.
 Reife, serologische 51.
 Reifung, serologische 47.
 Reinfektion, endogene 137.
 Reisvögel und Psittacosis 290.
 Rekonvaleszentenserum 40.
 Resistenz gegen Tuberkulose 164.
 — natürliche individuelle 137.
 Rivanol 66.
 RIVERSches Medium 221.
- Sättigungskur 77.
 Säuglingstuberkulose 132.
 Salvarsanbehandlung 77.
 Salvarsanfestigkeit 79.
 Salvarsaninjektion, intramuskuläre 78.
 Salvarsanprovokation 74.
 Salvarsan-Sublimat-Mischspritze 78.
 Salvarsantodesfälle 79.
 Salvarsan-Wismutkur 84.
 Sarkom und Muskelgumma, Differentialdiagnose 99.
 Schalenkultur 234.
 Scharlach, Sterblichkeit an 27, 28.
 Scharlachstreptokokkentoxin 46.
 Scheidenkatarrhe bei Kindern 63.
 Schanker, weicher 100.
 Schutzimpfung, prophylaktische 39.
 — — der Variola 194.
 Schutzpockenimpfung 195.
 Schwachsinn, kindlicher 90.
 Schwangerschaft bei Syphilis der Mutter 90.
 SCHWARTZMANN-Phänomen 17, 18.
 Schwefeltherapie 79.
 Schwitzbehandlung 80.
 Serologie des Keuchhustens 23.
 Serologische Reaktion beim Keuchhusten 46.
 Serumdiagnose der Syphilis 76.
 Sexuelle Belehrung der Jugend 110.
 Sippenforschung und Stammbaumuntersuchung 165.

- Sozialversicherung, Aufbau der 113.
 Spirochäten, Eintrittspforte für die 82.
 Spirochätenstamm, lebender apathogener 84.
 Spirochätenvaccine 84, 85.
 Spirochäten-Vaccinebehandlung 84.
 Spirocid 79, 94.
 Stammbaumuntersuchung 166.
 Stammbaumuntersuchungen und Sippenforschungen 165.
 Standardreaktion, KAHNSche 75.
 Status degenerativus 154.
 — thymico-lymphaticus 157.
 Staubberuf 144.
 Sterblichkeit an Diphtherie 27, 28.
 — an Keuchhusten 27, 28.
 — an Masern 27, 28.
 — an Scharlach 27, 28.
 Sterblichkeitsüberschuß 163.
 Sterilisationssprechstunde 73.
 Sterilität, Bekämpfung der 73.
 Stigmata, körperliche und geistige 97.
 Stoffwechselkur 80.
 Stoffwechselprodukt 14.
 Streptobacillenvaccine, Dmelcos 100.
 Streptococcus pyogenes aureus 196.
 Streptodiplococcus 201.
 Striktur, gonorrhöische 71.
 Superinfektion 132, 133, 135.
 — bei der Krankheitsentstehung 138.
 — massive 136.
 Syphilis 73.
 — angeborene 88, 89, 90.
 — — in der zweiten Generation 91.
 — Behandlung der 76, 79.
 — — der angeborenen 94.
 — Diagnose der 73.
 — endemische in Bulgarien 116.
 — und Gonorrhöe, Verbreitung der 115.
 — Häufigkeit der angeborenen 93.
 — Heilung der 81.
 — in den Irrenanstalten bei den Kranken und Prostituierten 104.
 — Internationale Konferenz 82.
 — und Krebs 97.
 — der Mutter, Schwangerschaft bei 90.
 — posttraumatische 113.
 Syphilis, Präventivbehandlung der 86.
 — Serumdiagnose der 76.
 — Sterblichkeit an 114.
 — Todesfälle an 93.
 — und Tuberkulose 99.
 Syphilisdiagnose 74.
 — serologische 75.
 Syphilitische Mutter, Schicksal der Kinder 96.
 Tabak- und Gummiplantagen 172.
 Taschenratte und Psittacosis 297.
 Taubenblutagar 10.
 Taubstummheit und Syphilis 91.
 Tertiana 83.
 Therapie des Keuchhustens 35.
 Tierspitalepidemie von Psittacosis 257.
 Tollwutimpfstoff nach PASTEUR 84.
 Tränenflüssigkeit bei Lues 89.
 Transargan 66.
 Traubenzuckervollblutagar 10.
 Trockenblutprobe auf Lues 76.
 Trockenlymphe 223.
 Tuberkulinprüfung 128.
 Tuberkulinreaktion 175.
 Tuberkulöse, Nachkommen der 162.
 Tuberkulose, akute generalisierte 141.
 — Durchseuchung des Körpers 138.
 — Erbfaktor bei der 127.
 — und Geschlecht 149.
 — und Habitus 153.
 — Infektionsbedingungen 128.
 — und Konstitution 152.
 — kongenitale 125.
 — künstliche Immunisierung gegen 140.
 — und Lebensalter 146.
 — natürliche Widerstandsfähigkeit der 123.
 — Organlokalisation 160.
 — und Syphilis 99.
 — Tierspezies der 126.
 — Verbreitungsweise 129.
 — Vererbung der 123, 174.
 — Widerstandsfähigkeit gegen 152.
 — bei Zwillingen 175.
 Tuberkuloseabwehrkampf 183.
 Tuberkuloseanlage 168.
 Tuberkulosedisposition, Genotypus 183.
 Tuberkulosedurchseuchung der Völker 172.
 Tuberkuloseeinschleppung 171.
 Tuberkulosegeschehen, Erbfaktoren für das 173.
 Tuberkulosehinfälligkeit 151, 165, 168.
 — ererbte 173.
 — in blutsverwandten Sippen 178.
 Tuberkuloseimmunität 142.
 Tuberkulosemorbidity 136.
 Tuberkuloseresistenz 161.
 Tuberkulosesterblichkeit, Alterskurve der 143.
 — bestimmter Berufsgruppen 144.
 — und Bevölkerungsbewegung 168.
 — bei Ehegatten 137.
 — der sog. Naturvölker 145.
 Tuberkuloseverlaufsarten 159.
 Typhusruhrgruppe 19.
 Tyrodekultur 240.
 Tyrodelösung 213, 220.
 Tyrodelympe 239, 241.
 Tyrodepassage 221.
 Ulcus molle 100.
 Umwelteinfluß 177.
 Umweltfaktor, Diskordanz des 178.
 — Einfluß von 143.
 Unfruchtbarkeit 74.
 — Gonorrhöe als Ursache der 73.
 Untersuchung, genealogische 182.
 Urethritis, gonorrhöische 71.
 Vaccination 194.
 — der Eltern 40.
 — Ergebnisse der 38.
 Vaccinebehandlung der Gonorrhöe 67.
 — der Pertussis 39.
 Vaccineerger, Reinzüchtung des 196.
 Vaccinigranula 207.
 Vaccineimpfpustel 195.
 Vaccinekörperchen oder Einschuß 195.
 Vaccinevirus 200.
 — in Eintropfenkulturen 203.
 — gezüchtetes 242.
 — Kultivierung des — in größeren Mengen 211.
 — in vitro, Züchtung des 230.
 — Züchtungsversuche des 225.
 Vaccinevirusemulsion 205.

- Vacciniertes Serum 69.
 Variola, prophylaktische Schutzimpfung der 194.
 — -Vaccine 198.
 — -Vaccineerreger 202.
 — -Vaccinepustel 200.
 — -Vaccinevirus 200, 218, 241.
 — — Kultivierungsversuche 193.
 — — Züchtung des 193, 201.
 Variolaerreger 194.
 Variolapustel 197.
 Variolation 194.
 Venerische Erkrankung 87.
 — Gefahr, Internationale Union zur Bekämpfung der 76.
 Verengerung des Oesophagus 98.
 Vererbung der Tuberkulose 174.
 Virus, filtrierbares 53.
 Versicherungsgesellschaft, private 103.
- Versicherungsgesetzgebung 145.
 Versicherungsmedizin 156, 165, 166.
 Völkerbund, Hygieneorganisation des 77.
 Vogelhändler und Psittacosis-Erkrankung 265.
 Volksaufklärung über Geschlechtskrankheiten 109.
 Vollblutagar 10.
- Welanderheim 96.
 Wellensittich und Psittacosis-Erkrankung 254.
 Wellensittichzüchterei 260.
 Whooping cough 54, 55.
 WIDAL-Reaktion 8.
 Widerstandsfähigkeit, erbliche 167.
 — gegen Tuberkulose 152, 179.
 — individuelle natürliche 133, 136, 146.
- Widerstandsfähigkeit, natürliche der Tuberkulose 123, 144.
 — — und ihre erblichen Grundlagen 150.
 Widerstandskraft, natürliche 143.
- Zigeuner 116.
 Zivilisationsseuche 56.
 Züchtungsmethoden des Keuchhustenbacillus 36.
 Züchtungs- und Isolierungsversuche bakterieller Erreger 195.
 Züchtungsversuche des Vaccinevirus 225.
 Zungenkrebs 98.
 Zwangsbehandlung, Geschlechtskranke 116.
 Zwillinge, Exposition der 177.
 — Tuberkulose bei 175.
 Zwillingsforschung 157, 176.
 Zwillingsgeschwister 176.
 Zwillingtuberkulose 175.

Inhalt der Bände I—XVIII.

A. Namenverzeichnis.

- Ackeret, Robert, u. Walter Frei, Die Ergebnisse der Chemotherapie in der Veterinärmedizin, III, 336 bis 377.
- Arnold, K. (München), Neuere Arbeiten über Variola und Vaccine, X, 367—487.
- Aykroyd, W. R., International vitamin standards and units, XIV, 376—381.
- Barros, Enrique, s. Elkeles, Gerhard und Enrique Barros, Die Psittacosis (Papageienkrankheit) mit besonderer Berücksichtigung der Pandemie 1929—1930, XII, 529—639.
- Baumgärtel, Traugott (München), Die Serodiagnostik der Syphilis im Lichte der neueren Forschung, V, 475 bis 531.
- Berger, Erwin (Basel), Experimentelle und epidemiologische Grundlagen der aktiven Schutzimpfung gegen Tuberkulose, XII, 42—131.
- Blumenthal, G. (Berlin), Die experimentelle Erzeugung von Antikörpern, insbesondere von komplementbindenden Antikörpern in Blut und Liquor von Kaninchen, XV, 276—303.
- s. Otto, R. (Berlin) und G. Blumenthal (Berlin), Über den augenblicklichen Stand der Serodiagnostik der Lues, XIII, 686 bis 715.
- Böhmer, K. (Kiel), Bang-Infektion des Menschen, XIII, 453—515.
- Breger, J. (Berlin), Fortschritte im Kampfe gegen die Geschlechtskrankheiten unter besonderer Berücksichtigung bevölkerungspolitischer Gesichtspunkte, XVIII, 58—122.
- Bürgers, Th. J. (Königsberg), Epidemiologie der Diphtherie und aktive Schutzimpfung, XVII, 231—306.
- Calmette, A., u. W. Schäfer (Paris), Über Tuberkulose-schutzimpfungen, IX, 54.
- Claus, Martin, Über unspezifische Therapie mit besonderer Berücksichtigung der Proteinkörpertherapie, V, 329—393.
- Coca, A. F., A critical review of investigations of allergic diseases, XIV, 538—560.
- Dahmen, Hans (Berlin), Beschälseuche, VI, 233—280.
- Die Lungenseuche des Rindviehs, VI, 281—304.
- Rotz, VII, 543—615.
- David, Hans, s. Schnürer, Josef und Hans David (Wien), Schutzimpfung der Hunde gegen Wut, XI, 556—636.
- Doerr, R. (Basel), Neuere Ergebnisse der Anaphylaxieforschung, I, 257—371.
- Die Anaphylaxieforschung im Zeitraume von 1914 bis 1921, V, 71—274.
- Filtrierbare Virusarten, XVI, 121—208.
- Donath, Julius, und Karl Landsteiner, Über Kälte-hämoglobinurie, VII, 184 bis 228.
- Dresel, E. G. (Heidelberg), Sozialhygienische Fürsorgebestrebungen, V, 791—867.
- Eagles, G. Hardy (London), The in vitro cultivation of filterable viruses, XIII, 620—640.
- Eichbaum, Franz, s. Neisser, Max und Franz Eichbaum (Frankfurt a. M.), Die „ologodynamische Metallwirkung“ in Theorie und Praxis, XIII, 170—226.
- Die tuberkelbacillenähnlichen, säurefesten Saprophyten, XIV, 82—138.
- Nachtrag zu dem Beitrag, Die tuberkelbacillen-ähnlichen, säurefesten Saprophyten (XIV, 1933), XV, 756.
- Eisenberg, Philipp, Über Mutationen bei Bakterien und anderen Mikroorganismen, I, 28—142.
- Elkeles, Gerhard (Berlin-Charlottenburg), Paratyphus, Fleischvergiftung und ihre Beziehungen zu einander, XI, 68—219.
- und Enrique Barros (Córdoba, Argentinien), Die Psittacosis (Papageienkrankheit) mit besonderer Berücksichtigung der Pandemie 1929—1930, XII, 529—639.
- Ernst, W. (München), Neuere Arbeiten über Encephaliden bei Tieren, XII, 1—14.
- Fischl, V. (Prag), Fortschritte der Chemotherapie, XVII, 350—414.
- Fitzgerald, J. G., Die wissenschaftliche Tätigkeit des hygienisch. Laboratoriums des „United States Public Health Service“, I, 1—27.
- Neuere Forschungen über Poliomyelitis anterior in Amerika, I, 219—30.
- Fraenkel, Eugen, Anaerobe Wundinfektionen, II, 376 bis 433.
- Frei, Walter, u. Robert Ackeret, Die Ergebnisse der Chemotherapie in der Veterinärmedizin, III, 336 bis 377.
- Freundenberg, Karl (Berlin), Die Gesetzmäßigkeiten der menschlichen Lebensdauer, XV, 335—441.
- Fromme, Walther (Dahlem), Weilsche Krankheit, IV, 2 bis 99.
- Fürst, Th. (München), Epidemiologie, Diagnose und Prophylaxe der Malaria und malariaähnlichen Erkrankungen (Pappataci und Recurrens), IV, 204—248.
- Improvisation der Desinfektion im Felde, II, 143 bis 165.
- Trinkwasserversorgung u. Beseitigung der Abfallstoffe im Felde, II, 109 bis 142.
- Gay, Frederick P., Typhus-immunisierung, I, 231 bis 256.

- Geiger, Wilhelm, Typhuskämpfung im Südwesten des Reiches mit besonderer Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse, III, 1—42.
- Gennerich, Wilhelm (Kiel), Der heutige Stand der Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten im Kriege, II, 286—337.
- Gerlach, F. (Wien-Mödling), Die Schutzimpfung gegen Tuberkulose mit B.C.G. nach Calmette-Guérin, XI, 775—886.
- Gigon, Alfred (Basel), Über rationelle Massenernährung, III, 164—220.
- Gotschlich, Emil (Saarbrücken), Über den jetzigen Stand der Lehre vom Fleckfieber (Flecktyphus), II, 232—285.
- Gottstein, A. (Berlin), Die Seuchenkurve, XVI, 209 bis 225.
- Gottstein, Adolf (Berlin), Rechnende Epidemiologie, X, 189—270.
- Gottstein, Werner (Charlottenburg), Die Encephalitis lethargica, V, 394—474.
- Graetz, Fr. (Hamburg), Über Probleme und Tatsachen aus dem Gebiet der biologischen Spezifität der Organantigene in ihrer Bedeutung für Fragestellungen der normalen pathologischen Biologie, VI, 397 bis 591.
- Groß, H. (Hildesheim), Die Fermente und Giftstoffe der Staphylokokken, XIII, 516—558.
- Groth, A. (München), Die Gewinnung der Schutzpockenlymphe, X, 335—366.
- und H. O. Münsterer (München), Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der Vaccination und vaccinalen Immunität, XVII, 1—75.
- Gruber, Georg B. (Innsbruck), Trichinellen, Trichinose u. ihre Abwehr, VIII, 165 bis 265.
- Grumbach, A. (Zürich), Die Lehre von der fokalen Infektion, XV, 442—609.
- Gundel, M. (Heidelberg), Die Bakteriologie, Epidemiologie und spezifische Therapie der Pneumokokkeninfektionen des Menschen, unter besonderer Berücksichtigung der Pneumonie, XII, 132—267.
- Gundel, M. (Heidelberg), Die Ursachen des Rückganges der Tuberkulosesterblichkeit und die moderne Tuberkulosebekämpfung, XIII, 1—169.
- Haagen, E. (Berlin), Die Züchtung des Variola-Vaccinivirus, XVIII, 193—250.
- Halle, W., und E. Pribram (Wien), Neuere Ergebnisse der Dysenterieforschung, II, 338—375.
- Happe, H., s. Seligmann, E. und H. Happe (Berlin), Stand der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie, XI, 637—700.
- Haupt, H. (Dresden), Die Bekämpfung der Tuberkulose unter den Rindern, IV, 397—432.
- (Leipzig), Der gegenwärtige Stand der Systematik und Benennung der Bakterien in der medizinischen Bakteriologie, XIII, 641 bis 712.
- (Leipzig), Zur Systematik der Bakterien (Die für Mensch und Tier pathogenen gramnegativen alkalibildenden Stäbchenbakterien), XVII, 175 bis 230.
- s. Klimmer, M. und H. Haupt (Leipzig), Die Streptokokkenmastitis (der gelbe Galt) der Rinder, XI, 364—446 und 771—774.
- Hayeck, Hermann v. (Innsbruck), Die praktische Bedeutung der Immunität für die Behandlung und Prognose der Tuberkulose, III, 113—163.
- Herzfeld, E., und Klinger (Zürich), Neuere eiuweißchemische Vorstellungen in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre, IV, 282 bis 309.
- Hesse, Erich, Hygiene im Stellungskriege, II, 1 bis 108.
- Hirsfeld, L. (Warschau), Über die Konstitutionsserologie im Zusammenhang mit der Blutgruppenforschung, VIII, 367—512.
- Hirsfeld, L. (Warschau), Hauptprobleme der Blutgruppenforschung in den Jahren 1927—1933, XV, 54—218.
- Huebschmann, P. (Leipzig), Die Ätiologie der Influenza, V, 19—70.
- Jena, Eduard (Berlin), Über die chemische Schutzwirkung der Haut, IX, 564.
- Jungeblut, Claus W. (Stanford U. S. A.), Die Bedeutung des retikuloendothelialen Systems für die Infektion und Immunität, XI, 1—67.
- Kallós, P. und L. Kallós-Defner (Uppsala), Tuberkuloseallergie, XVII, 76 bis 146.
- Kauffmann, E. (Kopenhagen), Die Salmonella-Gruppe mit besonderer Berücksichtigung der Nahrungsmittelvergifter, XV, 219—275.
- Kaznelson, Paul (Prag), Die Grundlagen der Protein-körpertherapie, IV, 249 bis 281.
- Kikuth, Walter (Düsseldorf-Elberfeld), Die Bartonellen und verwandte Parasiten bei Mensch und Tieren, XIII, 559—619.
- Kitt, Theodor (München), Leukämien, Lympho- und Myeloblastosen der Säugetiere, XII, 30—41.
- Die Leukomyelose der Hühner, XII, 15—29.
- Klieneberger, E. (Frankfurt), Bakterienpleomorphismus und Bakterienentwicklungsgänge, XI, 499—555.
- Kliewe, H. und G. Weise (Gießen), Die Hygiene der Kleinwohnung, XII, 719 bis 807.
- Klimmer, M., Spezifische Diagnostik, Prophylaxis und Therapie des durch den Bangschen Bacillus verursachten Abortus, I, 143 bis 188.
- (Leipzig), Der neueste Stand der Forschung über das Bangsche Bacterium, XIII, 327—452.
- Beitrag zur Schutz- und Heilimpfung gegen die Tuberkulose, XIV, 1—81.
- und H. Haupt (Leipzig), Die Streptokokkenmastitis (der gelbe Galt) der Rinder, XI, 354—446 u. 771—774.

- Klinger, R. (Zürich), s. a. Herzfeld, E.
- Klose, F. (Berlin), Über die Ätiologie und spezifische Behandlung der Gasödem-erkrankung, IV, 1—20.
- Knorr, M. (Erlangen), Das Koch-Weeksche Bacterium und der Pfeiffersche Influenzabacillus, VI, 350 bis 396.
- Knorr, M. (Erlangen), Die Entwicklung des Vitamingedankens in der Bakteriologie, VII, 641—706.
- Koegel, A. (München), Die Leberegelkrankheit, VIII, 266—310.
- Kohlrausch, W. (Berlin-Charlottenburg), Methodik und Durchführung ärztlicher Untersuchungen zu Sportzwecken, X, 697—732.
- Kollath, W., Biologie der Vitamine und Hormone. Eine Studie über die Unterschiede von Vitaminforschung und Krankheitsforschung, XIV, 382—435.
- Landsteiner, Karl (New York), s. Julius Donath-Wien.
- Lange, B. (Berlin), Die individuelle natürliche Widerstandsfähigkeit als Gestaltungsfaktor der Tuberkulose unter besonderer Berücksichtigung ihrer erblichen Grundlagen, XVIII, 123—192.
- Lange, Bruno (Berlin), Die Infektion auf dem Luftwege durch Tröpfchen und durch Staub, IX, 237.
- Lange, C. (Berlin), Die Serodiagnose der Syphilis mit aktivem Serum, XV, 1—53.
- Lecompte du Noüy, P. (Paris), Les Aspects physico-chimiques de l'Immunité, XV, 304—334.
- Lehmann, G. (Dortmund), Die physiologischen Grundlagen der körperlichen Leistungsfähigkeit, XVII, 307 bis 349.
- Lehmann, Walther (Hamburg), Bakteriologie und Klinik der Streptokokkenkrankungen, XI, 220—353.
- Scharlach und seine Beziehungen zur Streptokokken, XII, 640—718.
- Levaditi, C., État actuel de la Bismuthothérapie et de la Bismuthoprévention de la Syphilis, XIV, 297—328.
- Lewin, Carl (Berlin), Der Stand der ätiologischen Krebsforschung, VIII, 513 bis 660.
- (München), VIII, 266—310.
- Löhr, Wilhelm (Kiel), Die Bedeutung der anaeroben Bacillen als Infektionserreger in den Bauchorganen, insbesondere in der Bauchhöhle des erwachsenen Menschen, X, 488 bis 560.
- Loewy, A. (Davos), Der heutige Stand der Physiologie des Höhenklimas, VIII, 311—366.
- Lubinski, Herbert (Breslau), Studie zur Serologie der Influenza, VII, 229—294.
- und Carl Prausnitz (Breslau), Lyssa, VIII, 1—164.
- Martini, E. (Hamburg), Verbreitung von Krankheiten durch Insekten, VII, 295 bis 542.
- Marxer, A. (Berlin), Die Immunisierung gegen Malleus IV, 383—396.
- Mießner, H. und G. Schoop (Hannover), Gasödeme der Haustiere, XI, 447—498.
- Mikulaszek, E. (Lwów), Bakterielle Polysaccharide, XVII, 415—496.
- Much, Hans (Hamburg), Tuberkulose, Allgemeines über Entstehung und Bekämpfung im Kriege und Frieden, II, 622—667.
- Münsterer, H. O. und A. Groth (München), Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der Vaccination und vaccinalen Immunität, XVII, 1—75.
- Munter, Hans, s. Otto.
- Neisser, Max (Frankfurt a. M.) und Franz Eichbaum (Frankfurt a. M.), Die „oligodynamische Metallwirkung“ in Theorie und Praxis, XIII, 170—226.
- Neumann, R. O. (Hamburg), Die animalischen (und vegetabilischen) Nahrungsmittel und ihre Verluste bei der küchentechnischen Zubereitung, X, 1—188.
- Nußbaum, H. Chr. (Hannover), Die technischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkte für die Gestaltung der Neusiedlungen und die Herstellung der Neubauten von Heimen und bescheidenen Wohnungen, IV, 329—382.
- Otto, R. (Berlin), Fortschritte der Fleckfieberforschung (Flecktyphus und endemische Fleckfieber, sowie ihnen nahestehende exanthemische Krankheiten), XV, 610—658.
- und G. Blumenthal (Berlin), Über den gegenwärtigen Stand der Serodiagnostik der Lues, XIII, 686—715.
- und Hans Munter (Berlin), Bakteriophagie (d'Herelle'sches Phänomen), VI, 1 bis 102 und 592—611.
- Petruschky, J., Tuberkulose-Immunität, I, 189—218.
- Pfaffenberg, R. (Greifswald), Die Psittacosis (Papageienkrankheit) in den Jahren 1931—1935, XVIII, 250 bis 331.
- Pfannenstiel, W. (Frankfurt a. M.), Zusammenfassende Studie über die Ergebnisse der Serodiagnostik der Tuberkulose und Lepra (Agglutination, Präcipitation und Komplementbindung), VI, 103—232.
- Pfeiffer, R., Das Influenza-problem, V, 1—18.
- Pfeiler, W. (Bromberg), Durch Paratyphaceen bedingte Tierkrankheiten, III, 289.
- Poppe, Kurt (Charlottenburg), Neue Ergebnisse der Milzbrandforschung und Milzbrandbekämpfung, V, 597 bis 697.
- Prausnitz, Carl (Breslau), s. Lubinski.
- Die Standardisierung von Heilseren, serologischen Reaktionen und Impfstoffen, X, 271—334.
- Pribram, E., und W. Halle (Wien), Neuere Ergebnisse der Dysenterieforschung, II, 338—375.
- Redetzky, Hermann (Berlin), Die verschiedenen Theorien über Entstehung und Erlöschen von Seuchen vom Standpunkt der öffentlichen Gesundheitspflege, XII, 465—528.
- Reuter, M. (Nürnberg), Tierseuchen und sporadische Tierkrankheiten im Kriege, II, 668—747.

- Rigler, R. (Frankfurt a. M.), Über körpereigene Wirkstoffe, XVI, 74—98.
- Rothacker, A., Über den neuesten Stand der biochemischen Methoden zum Nachweise parenteraler Verdauungsvorgänge (Abderhaldensche Reaktion, Weichardtsche Reaktion und E. Rosenthals Serumiagnostik der Schwangerschaft), I, 423—459.
- Rott, F., Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit und Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren, II, 561—621.
- Sachs, H. (Heidelberg), Antigenstruktur und Antigenfunktion, IX, 1.
- Schallmayer, W., Einführung in die Rassenhygiene, II, 433—532.
- Schilling, Claus (Berlin), Spirochäten- und Protozoenkrankheiten und ihre gegenseitigen Beziehungen, IX, 124.
- Schlüter, W. (Marburg), Der Keuchhustenbacillus BORDET-GENGOU und das Keuchhustenproblem, XVIII, 1—57.
- Schmidt, Richard (Nürnberg), Darstellung und chemischer Nachweis einiger kreislaufwirksamer Stoffe, XVI, 99—120.
- Schmitt, Hans, Kritische Zusammenfassung der Arbeiten über Hitzedesinfektion aus den Jahren 1914 bis 1919, IV, 310—328.
- Schnell, Walter (Halle), Die Hygiene im modernen Volksschulhausneubau, XI, 701—770.
- Schnitzer, R. (Frankfurt a. M.), Die spezifische Arzneifestigkeit der pathogenen Mikroorganismen, XIII, 227—326.
- Schnürer, Josef und Hans David (Wien), Die Schutzimpfung der Hunde gegen Wut, XI, 556—636.
- Schoop, G., s. Mießner, H. und G. Schoop (Hannover), Gasödeme der Haustiere, XI, 447—498.
- Schrader, E. (Erlangen), Neuere epidemiologische Erfahrungen auf dem Gebiete der Typhus- und Diphtherieausbreitung durch den bacillenausscheidenden Menschen, III, 43—112.
- Schreiber, H., Über die Bedeutung von Schwefel in Form von SH- bzw. SS-Gruppen enthaltenden Stoffen für den Organismus, XIV, 271—296.
- Schultz, Edwin W. (Stanford-University, U. S. A.), Die antigenen Eigenschaften der ultravisiblen Virusarten, IX, 184.
- Seiffert, G., Hygiene der Kriegsgefangenen in Deutschland, II, 166—231.
- Seiser, Adolf (Halle a. d. S.), Abwasserreinigung mit belebtem Schlamm, IX, 343.
- Seligmann, E. und H. Happe (Berlin), Stand der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie, XI, 637—700.
- Simonson, Ernst (Frankfurt a. M.), Der heutige Stand der Physiologie des Gesamtstoffwechsels, IX, 385.
- Sleeswijk, J. G., Die Spezifität. Eine zusammenfassende Darstellung, I, 395 bis 406.
- und W. M. M. Pilaar, Die Hygiene des Kraftfahrwesens, XIV, 329—375.
- Sobernheim, G. (Bern), Die neueren Anschauungen über das Wesen der Variola- und Vaccineimmunität, VII, 133—183.
- Solbrig (Breslau), Übersicht über den jetzigen Stand der Schulgesundheitspflege mit besonderer Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse, III, 221—288.
- Solbrig (Breslau), Übersicht über die bei uns beobachteten Kriegsseuchen, im besonderen die Bekämpfungsmaßnahmen, V, 751—790.
- Standfuß, Richard (Potsdam), Die Tierparatyphosen, XV, 659—755.
- Steiner, Gabriel (Heidelberg), Krankheitserreger und Gewebefund bei multipler Sklerose. Vergleichend-histologisch-parasitologische Untersuchungen bei multipler Sklerose und anderen Spirochäten, XII, 268 bis 464.
- Stüpfle, Karl, Das Wesen des Impfschutzes im Lichte der neueren Forschungen, I, 407—422.
- Tandler, Julius, Krieg und Bevölkerung, II, 533 bis 560.
- Teleky, Ludwig (Düsseldorf), Englische und amerikanische Untersuchungen über Temperatur und Feuchtigkeit und deren Einfluß auf den Menschen, mit besonderer Berücksichtigung von gewerblichen und Bergwerksbetrieben, IX, 295.
- Trautwein, Karl (Insel-Riems), Maul- und Klauenseuche, X, 561—696.
- Ulsamer, Otto (Erlangen), Die Chlorung des Trink- und Abwassers, VIII, 661 bis 725.
- Vaughan, Victor C., Die Phänomene der Infektion, I, 372—394.
- Wasielewski, Th. v. (Rostock), Fortschritte der Coccidienforschung, VI, 305—349.
- und W. F. Winkler (Rostock), Das Pockenvirus, VII, 1—132.
- Weichardt, Wolfgang (Erlangen), Die Leistungssteigerung als Grundlage der Proteinkörpertherapie, V, 275—328.
- (Wiesbaden): Über die Grundlagen der unspezifischen Therapie, XVI, 1—73.
- Weisbach, W., Ergebnisse physikalisch-chemischer Untersuchungen beim serologischen Luesnachweis, VII, 616—640.
- Weise, G., s. Kliewe, H. und G. Weise (Gießen), Die Hygiene der Kleinwohnung, XII, 719—807.
- Werner, H., Über den gegenwärtigen Stand der Quintanaforschung, III, 378 bis 390.
- Winkler, W. F., s. Th. v. Wasielewski.
- Winterstein, A. und K. Schön, Chemie der Vitamine und Hormone, XIV, 436—537.
- Wolff, Georg (Berlin), Die Theorie, Methodik und Fehlerquellen der Weil-Felixschen Reaktion, V, 532—596.
- Zeiß, Heinz (Hamburg), Das Bacterium vulgare (Pro-

teus) Hauser, Diagnose u. menschenpathogenes Verhalten, V, 698—750.
Zernik, F., Neuere Erkenntnisse auf dem Gebiete der schädlichen Gase und Dämpfe, XIV, 139—270.

Zironi, A., Die Theorie der spezifischen Überempfindlichkeit bei Infektionen, XIV, 561—617.
— (Mailand), Über die spezifische Überempfindlichkeit bei bösartigen Ge-

schwülsten, XVII, 147 bis 174.

Zlocisti, Theodor (Berlin-Südende), Epidemiologie und Diagnostik des Fleckfiebers (Die Weil-Felixsche Reaktion), IV, 100—203.

B. Sachverzeichnis.

Abdominaltyphus, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 388—394.
Abfallstoffe, Beseitigung ders. im Felde und Trinkwasserversorgung, Th. Fürst (München), II, 109—142.
Abortus, spezifische Diagnostik, Prophylaxis und Therapie des durch den Bangschen Bacillus verursachten, M. Klimmer, I, 143 bis 188.
Abwasserchlorung, s. Chlorung.
Abwasserreinigung mit belebtem Schlamm, A. Seiser, IX, 343.
Acetylcholin:
— Kreislaufwirksame Stoffe s. d.
— Wirkstoffe, körpereigene s. d.
Adenin:
— Wirkstoffe, körpereigene s. d.
Adenosintriphosphorsäure, s. Wirkstoffe, körpereigene.
Adenylsäure:
— Kreislaufwirksame Stoffe s. d.
Agglutination bei Tuberkulose und Lepra, s. Serodiagnostik.
Allergie, s. Tuberkuloseallergie, P. Kallós und L. Kallós-Deffner (Uppsala), XVII, 76—146.
Allergische Krankheiten, kritische Übersicht der Forschungen über, Arthur F. Coca (New York), XIV, 538—560.
Allergische Reaktion durch bakterielle Polysaccharide, s. Polysaccharide.
Amöben, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326.
Anaerobe Wundinfektionen, Eug. Fraenkel, II, 376 bis 433.
Anaphylaxieforschung, neuere Ergebnisse, R. Doerr, I, 257—371.

Anaphylaxieforschung von 1914—1921, R. Doerr (Basel), V, 71—274.
Animalische Nahrungsmittel und ihre Verluste bei der küchentechnischen Zubereitung, R. O. Neumann (Hamburg), X, 1—188.
Antigene, s. Organantigene.
Antigene Eigenschaften der ultravisiblen Virusarten, E. Schultz, IX, 184.
Antigeneigenschaften bakterieller Polysaccharide, s. Polysaccharide.
Antigenfunktion und Antigenstruktur, H. Sachs, IX, 1.
Antigenstruktur und Antigenfunktion, H. Sachs, IX, 1.
Antikörper, Die experimentelle Erzeugung von —, insbesondere von komplexbindenden Antikörpern im Blut und Liquor von Kaninchen, G. Blumenthal (Berlin), XV, 276 bis 303.
Antikörperbildung, s. Variola- und Vaccineimmunität, G. Sobernheim (Bern), VII, 153—163.
Antiperniziöser Faktor:
— Wirkstoffe, körpereigene s. d.
Arbeit s. Leistungsfähigkeit.
Arzneifestigkeit, Die spezifische — der pathogenen Mikroorganismen, R. Schnitzer (Frankfurt a. M.), XIII, 227—326.
Ascorbinsäure, s. Wirkstoffe, körpereigene.
Aspects physico-chimiques de l'immunité, P. Lecomte du Noüy (Paris), XV, 304 bis 334.
Atmungsferment:
— „zweites“ (Warburg), s. Wirkstoffe, körpereigene.
Augenerkrankungen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 363—364.
Bacillen, Die Bedeutung der anaeroben — als Infektionserreger in den Bauch-

organen, insbesondere in der Bauchhöhle des erwachsenen Menschen, W. Löhr (Kiel), X, 488—560.

Bacillenausscheider, Typhus- und Diphtherieausbreitung durch dies., E. Schrader (Erlangen), III, 43—112.

Bacterium vulgare (Proteus) Hauser, Diagnose und menschenpathogenes Verhalten, Heinz Zeiß (Hamburg), V, 698—750.

Bakterielle Erkrankungen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 378—407, 419.

Bakterielle Polysaccharide, E. Mikulaszek (Lwów), XVII, 415—496.

Bakterien, s. a. Mikroorganismen.

— Mutationen bei, und anderen Organismen, Philipp Eisenberg, I, 28—142.

— akzessorische Stoffe für, M. Knorr (Erlangen), VII, 660—698.

— hämophile, M. Knorr (Erlangen), VII, 675—689.

— Der gegenwärtige Stand der Systematik und Benennung der —, H. Haupt (Leipzig), XIII, 641—685.

— Zur Systematik der —, H. Haupt (Leipzig), XVII, 175—230.

Bakterienpleomorphismus und Bakterienentwicklungsgänge, E. Klieneberger (Frankfurt), XI, 499—555.

Bakteriologie und Klinik der Streptokokkenerkrankungen, Walther Lehmann (Hamburg), XI, 220—353.

Bakteriophagie (d'Hérellesches Phänomen), Richard Otto und Hans Munter (Berlin), VI, 1—102.

— Nachtrag, VI, 592—611.

Bandwürmer, s. Würmer.
Bang-Infektion des Menschen, K. Böhmer (Kiel), XIII, 453—515.

- Bangsche Bacterium, Der neueste Stand der Forschung über das —, Martin Klimmer (Leipzig), XIII, 327—452.
- Bartonellen und verwandte Parasiten bei Mensch und Tieren, Walter Kikuth (Düsseldorf-Elberfeld), XIII, 559—619.
- Bauchhöhle, Die Bedeutung der anaeroben Bacillen als Infektionserreger in den Bauchorganen, insbesondere in der — des erwachsenen Menschen, W. Löhr (Kiel), X, 488—560.
- Bauchorgane, s. Bauchhöhle.
- Bergwerksbetriebe, s. Temperatur und Feuchtigkeit, IX, 295.
- Beschläuseche, Hans Dahmen (Berlin), VI, 233 bis 280.
- Bevölkerung, Krieg und, Julius Tandler (Wien), II, 533—560.
- Blattern, Infektionsweg bei den, und das Kreisen des Variola-Vaccinevirus im Körper, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 51—59.
- Blut, s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 277—281.
- s. Kältehämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 184 bis 228.
- Blutflagellaten, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326—349.
- Blutgruppenforschung, s. Konstitutionsserologie.
- Botulismus, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 369.
- Calmette-Guérinsche Schutzimpfung, s. Tuberkulose-schutzimpfung.
- Carboanhydrase, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Carcinom, s. a. Geschwülste.
- s. a. Krebsforschung.
- Carrionsche Krankheit, s. *Verruga peruviana*.
- Cerebrospinalmeningitis, epidemische, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 405—406.
- Chemotherapie in der Veterinärmedizin, Walter Frei und Robert Ackeret, III, 336—377.
- Chemotherapie, Fortschritte der —, V. Fischl (Prag), XVII, 350—414.
- Chlorung des Trink- und Abwassers, Otto Ulsamer (Erlangen), VIII, 661—725.
- Cholecystokinin, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Cholera, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 394—395.
- Cholin:
— Kreislaufwirksame Stoffe s. d.
- Coccidienforschung, Fortschritte der, Th. v. Wasielewski (Rostock), VI, 305 bis 349.
- CO-Ferment der Milchsäureoxydation, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Colibacillen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 394.
- Cytochrom, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Darmflagellaten, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326.
- Denguefieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 360—361.
- Dermovaccine, Neuro- und s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 43—47.
- Desinfektion, Improvisation ders. im Felde, Th. Fürst (München), II, 143—165.
- Desinfektion, s. a. Hitzedesinfektion.
- D'Herellesches Phänomen, Richard Otto und Hans Munter (Berlin), VI, 1 bis 102.
- Nachtrag, VI, 592—611.
- Diphtherie, Epidemiologie der — und aktive Schutzimpfung, Th. J. Bürgers (Königsberg), XVII, 231 bis 306.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 404.
- Diphtherieausbreitung durch den bacillenausscheidenden Menschen, neuere epidemiologische Erfahrungen, E. Schrader (Erlangen), III, 43—112.
- Diphtheriebacillen, s. Bakterien.
- Diphtherieschutzimpfung, aktive, E. Seligmann und H. Happe (Berlin), XI, 637—700.
- Disposition für Impftumoren, s. Geschwülste.
- Dourine, s. Beschläuseche.
- Dysenterieforschung, neuere Ergebnisse der, E. Pribram und W. Halle (Wien), II, 338—375.
- Einschlußkörperchen:
— Virusarten, filtrierbare s. d.
- Eitererreger, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 406—407.
- Eiweißchemische Vorstellungen, neuere, in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre, E. Herzfeld und R. Klingler (Zürich), IV, 282 bis 309.
- Eiweißtherapie, s. Unspezifische Therapie.
- Elementarkörperchen:
— Virusarten, filtrierbare s. d.
- Encephaliden, Neuere Arbeiten über — bei Tieren, W. Ernst, XII, 1—14.
- Encephalitis lethargica, Werner Gottstein (Charlottenburg), V, 394—474.
- Epidemiologie der Diphtherie und aktive Schutzimpfung, Th. J. Bürgers (Königsberg), XVII, 231—306.
- rechnende, A. Gottstein (Berlin), X, 189—270.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 435—460.
- Epitheliosis desquamativa, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 363.
- Extrinsic-Faktor (Castle), s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Favus, s. Hautkrankheiten.
- Fermente und Giftstoffe der Staphylokokken, H. Groß (Hildesheim), XIII, 516 bis 558.
- Fermenthämין, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Feuchtigkeit und Temperatur, Einfluß der, auf den Menschen, L. Teleky, IX, 295.
- Fiebertherapie, s. Unspezifische Therapie.
- Filarien, s. Würmer.
- Filterable viruses, The in vitro cultivation of —, G. Hardy Eagles (London), XIII, 620—640.

- Fleckfieber, Epidemiologie und Diagnostik, Theodor Zlocisti (Berlin-Südende), IV, 100—203.
- Über den jetzigen Stand der Lehre vom, Emil Gottschlich (Saarbrücken), II, 232—285.
- Weil-Felixsche Reaktion, s. Weil-Felixsche Reaktion.
- Fleckfieberforschung, Fortschritte der —, R. Otto (Berlin), XV, 610—658.
- Flecktyphus, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 371—375.
- Fleischvergiftung, Paratyphus — und ihre Beziehungen zu einander, Gerhard Elkeles (Berlin-Charlottenburg), XI, 68—219.
- Flußfieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 417.
- Fortschritte der Fleckfieberforschung, R. Otto (Berlin), XV, 610—658.
- Frambösie, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 355.
- Fünftagefieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 375—378.
- s. Quintanaforschung.
- Fürsorgebestrebungen, sozialhygienische, E. G. Dresel (Heidelberg), V, 791—876.
- Galt, Der gelbe — der Rinder, s. Streptokokkenmastitis.
- Gasbrand, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch E. Martini, VII, 405.
- s. Wundinfektionen.
- Gase und Dämpfe, schädliche, F. Zernik (Würzburg), XIV, 139—270.
- Gasödeme der Haustiere, H. Mießner und G. Schoop (Hannover), XI, 447—498.
- Gasödemerkrankung Ätiologie und spezifische Behandlung, F. Klose (Berlin), IV, 1—20.
- Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit und Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren, F. Rott, II, 561—621.
- Gelbfieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 356—359.
- Gesamtstoffwechsels, der heutige Stand der Physiologie des, E. Simonson, IX, 385.
- Geschlechtskrankheiten, Fortschritte im Kampfe gegen — unter besonderer Berücksichtigung bevölkerungspolitischer Gesichtspunkte, J. Breger (Berlin), XVIII, 58—122.
- im Kriege, heutiger Stand ihrer Bekämpfung, Wilhelm Gennerich (Kiel), II, 286—337.
- Geschwülste, bösartige, Über die spezifische Überempfindlichkeit, A. Zironi (Mailand), XVII, 147 bis 174.
- Geschwülste, s. a. Krebsforschung.
- Gesetzmäßigkeiten, Die — der menschlichen Lebensdauer, K. Freudenberg (Berlin), XV, 335—441.
- Giftstoffe, Fermente und — der Staphylokokken, H. Groß (Hildesheim), XIII, 516—558.
- Gliederfüßler, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 306—308.
- Gluthation, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Gonokokken, s. Bakterien.
- Gruppenforschung in der Pathologie, s. Konstitutionsserologie.
- Hämoglobinurie, s. Kälte-hämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 184—228.
- s. Marschhämoglobinurie, VII, 220—221.
- paralytische, VII, 221.
- Haemopoietin, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Hauptprobleme der Blutgruppenforschung in den Jahren 1927—1933, L. Hirszfeld (Warschau), XV, 54 bis 218.
- Haustiere, Gasödeme der —, H. Mießner und G. Schoop (Hannover), XI, 447—498.
- Haut, chemische Schutzwirkung der, E. Jena, IX, 564.
- Hautkrankheiten, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 407.
- Hefezellen, Vitaminbedarf der, M. Knorr (Erlangen), VII, 651—660.
- Heilsera, Standardisierung von —, serologischen Reaktionen und Impfstoffen, C. Prausnitz (Breslau), X, 271—334.
- Heime, Neubauten ders., technische und wirtschaftliche Gesichtspunkte, s. Neusiedelungen.
- Herelle, s. Bakteriophagie.
- Hexosederivate, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Histamin:
- Behandlung mit, s. Unspezifische Therapie.
- Kreislaufwirksame Stoffe s. d.
- Wirkstoffe, körpereigene s. d.
- Histaminase:
- Wirkstoffe, körpereigene s. d.
- Hitzedesinfektion, Kritische Zusammenfassung der Arbeiten aus den Jahren 1914—1919 über, Hans Schmitt (München), IV, 310—328.
- Höhenklima und seine Physiologie, A. Loewy (Davos), VIII, 311—366.
- Hormone, Biologie der Vitamine und, Werner Kollath (Breslau), XIV, 382—435.
- Chemie der Vitamine und, Winterstein u. Schön (Heidelberg), XIV, 436—537.
- Hundwut, s. Lyssa.
- Hygiene im modernen Volksschulhausneubau, Walter Schnell (Halle), XI, 701 bis 770.
- im Stellungskriege, Erich Hesse, II, 1—108.
- soziale, Fürsorgebestrebungen, s. diese.
- Hygienisches Laboratorium des „United Staates Public Health Service“, seine wissenschaftliche Tätigkeit, J. G. Fitzgerald, I, 1—27.
- Icterus infectiosus, s. a. Weilsche Krankheit.
- Immunisierung gegen Diphtherie, s. Schutzimpfung.
- gegen Malleus, A. Marxer, IV, 383—396.
- Immunität bei bösartigen Geschwülsten, siehe Geschwülste.
- Die Bedeutung des retikuloendothelialen Systems für die Infektion und —, Claus W. Jungeblut, XI, 1—67.

- Immunität, praktische Bedeutung derselben für die Prognose und Behandlung der Tuberkulose, Hermann v. Hayek (Innsbruck), III, 113—163.
- s. Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 578—579.
- s. Tuberkuloseallergie, P. Kallós und L. Kallós-Deffner (Uppsala), XVII, 76 bis 146.
- vaccinale und Vaccination, Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der, A. Groth und H. O. Münsterer (München), XVII, 1—75.
- s. Variola- und Vaccineimmunität, G. Sobernheim (Bern), VII, 133—183.
- Vererbung der, s. Variola- und Vaccineimmunität, G. Sobernheim, VII, 166 bis 169.
- Immunitätslehre, Neuere, eiweiß-chemische Vorstellungen in ihren Beziehungen zur, E. Herzfeld und R. Klinger (Zürich), IV, 282—309.
- Impfschutz, sein Wesen im Lichte der neueren Forschungen, Karl Süpfle, I, 407—422.
- Impfstoff, Desinfektion des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 71—83.
- Virulenzprüfung des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 83—87.
- Impfstoffbereitung, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 59—87.
- Impfstoffe, Die Standardisierung von Heilseren, serologischen Reaktionen und —, C. Prausnitz (Breslau), X, 271—334.
- Infektion auf dem Luftwege durch Tröpfchen und Staub, B. Lange, IX, 237.
- Die Bedeutung des retikuloendothelialen Systems für die — und Immunität, Claus W. Jungeblut, XI, 1—67.
- Die Lehre von der fokalen —, A. Grumbach (Zürich), XV, 442—609.
- die Phänomene der, Victor C. Vaughan, I, 372—394.
- Infektionen, s. Überempfindlichkeit.
- Infektionserreger, Die Bedeutung der anaeroben Bacillen als — in den Bauchorganen, insbesondere in der Bauchhöhle des erwachsenen Menschen, W. Löhr (Kiel), X, 488—560.
- Infektionskrankheiten, s. Chemotherapie, Fortschritte der —.
- Infektionstherapie, s. Unspezifische Therapie.
- Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 229 bis 294.
- Influenzaätiologie (s. a. Influenzaproblem), P. Huebschmann (Leipzig), V, 19—70.
- Influenzaproblem, R. Pfeiffer (Breslau), V, 1—18.
- Influenzavaccine, s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 288—290.
- Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini (Hamburg), VII, 295—542.
- Intrinsic-Faktor (Castle), s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Kala-Azar, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 334—343.
- Kältehämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 184—228.
- Kaninchenhornhaut, s. Vaccineepitheliose.
- s. Variolaepitheliose.
- Karzinom, s. a. Krebsforschung.
- Keuchhustenbacillus Bordet-Gengou und das Keuchhustenproblem, W. Schlüter (Marburg), XVIII, 1 bis 57.
- Kleinwohnung, Die Hygiene der —, H. Kliewe und G. Weise, XII, 719—807.
- Koch-Weeks-Bacillen: — s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 276—277.
- — s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 364.
- Koch-Weeksches Bacterium und der Pfeiffersche Influenzabacillus, M. Knorr (Erlangen), VI, 350—396.
- Komplementbindung bei Tuberkulose und Lepra, s. Serodiagnostik.
- s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 281—288.
- Konstitutionsserologie im Zusammenhang mit der Blutgruppenforschung, L. Hirschfeld (Warschau), VIII, 367 bis 512.
- Kraftfahrwesens, Hygiene des, Sleswijk u. Pilaar (Delft), XIV, 329—375.
- Kratzer, s. Würmer.
- Kreatinphosphorsäure, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Krebsforschung, Stand der ätiologischen, Carl Lewin (Berlin), VIII, 513—660.
- Kreislaufregulation: — Wirkstoffe, körpereigene s. d.
- Kreislaufwirksame Stoffe: — Darstellung und chemischer Nachweis, Richard Schmidt (Nürnberg), XVI, 99—120.
- Krieg und Bevölkerung, Julius Tandler (Wien), II, 533—560.
- Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit u. Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren, F. Rott (Berlin), II, 561—621.
- Kriegsgefangene in Deutschland, Hygiene ders., G. Seiffert, II, 166—231.
- Kriegsseuchen, Übersicht über die bei uns beobachteten, im besonderen die Bekämpfungsmaßnahmen, O. Solbrig (Breslau), V, 751—790.
- Kuhpockenerreger, Menschen- und, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 33—36.
- Lebensdauer, Die Gesetzmäßigkeiten der menschlichen —, K. Freudenberg (Berlin), XV, 335—441.
- Leberegelkrankheit, A. Koege (München), VIII, 266 bis 310.
- Lehre, Die — von der fokalen Infektion, A. Grumbach (Zürich), XV, 442—609.
- Leistungsfähigkeit, körperliche, physiologische Grundlagen der —, G. Lehmann (Dortmund), XVII, 307—349.
- Leistungssteigerung als Grundlage der Proteinkörpertherapie, Wolfgang Weichardt (Erlangen), V, 275 bis 328.
- Lepra, Serodiagnostik (Agglutination, Präcipitation und Komplementbindung), s. Serodiagnostik.

- Lepros, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 400—404.
- Leukämien, Lympho- und Myeloblastosen der Säugetiere, Theodor Kitt, XII, 30—41.
- Leukomyelose der Hühner, Theodor Kitt, XII, 15—29.
- Lues, s. a. Syphilis.
- Über den augenblicklichen Stand der Serodiagnostik der —, R. Otto (Berlin) und G. Blumenthal (Berlin), XIII, 686—715.
- Luesnachweis, serologischer, W. Weisbach (Halle), VII, 616—640.
- Lungenebel, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 414.
- Lungenseuche des Rindviehs, Hans Dahmann (Berlin), VI, 281—304.
- Lymphhe, bakteriologische Untersuchung der, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 69—71.
- Lymphoblastosen, Leukämien, und Myeloblasten der Säugetiere, Theodor Kitt, XII, 30—41.
- Lysin, bakteriophages, s. Bakteriophagie.
- im Hämoglobinurieblute, s. Kältehämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 187—190.
- Lyssa, Herbert Lubinski und Carl Prausnitz (Breslau), VIII, 1—164.
- Malaria und malariaähnliche Erkrankungen (Pappataci und Recurrens), Epidemiologie, Diagnose und Prophylaxe, Th. Fürst (München), IV, 204—248.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 308—325.
- Malariabehandlung der progressiven Paralyse, s. Unspezifische Therapie.
- Malleinreaktion, s. Rötz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 559 bis 562.
- Malleus, Immunisierung gegen, A. Marxer, IV, 383 bis 396.
- Maltafieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 405.
- Massenernährung, rationelle, Alfred Gigon (Basel), III, 164—220.
- Maul- und Klauenseuche, K. Trautwein (Insel-Riems), X, 561—696.
- Medinawurm, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 413—414.
- Meningokokken, s. Bakterien.
- Metalltherapie, s. Unspezifische Therapie.
- Metallwirkung, Die „oligodynamische —“ in Theorie und Praxis, Max Neisser (Frankfurt a. M.) und Franz Eichbaum (Frankfurt a. M.), XIII, 170—226.
- Mikroorganismen, s. a. Bakterien.
- Die spezifische Arzneifestigkeit der pathogenen — R. Schnitzer (Frankfurt a. M.), XIII, 227—326.
- Milzbrand, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 399—400.
- Milzbrandforschung und Milzbrandbekämpfung, neue Ergebnisse, Kurt Poppe (Charlottenburg), V, 597 bis 697.
- Multiple Sklerose, Krankheitserreger und Gewebefund bei — —. Vergleichend-histologisch-parasitologische Untersuchungen bei — — und anderen Spirochätosen, Gabriel Steiner, XII, 268—464.
- Muskeltätigkeit: — Wirkstoffe, körpereigene s. d.
- Mutationen bei Bakterien und anderen Mikroorganismen, Philipp Eisenberg, I, 28 bis 142.
- Myeloblastosen, Leukämien, Lymphoblastosen und — der Säugetiere, Theodor Kitt, XII, 30—41.
- Nahrungsmittel, Die animalischen (und vegetabilischen) — und ihre Verluste bei der küchentechnischen Zubereitung, R. O. Neumann (Hamburg), X, 1—188.
- Nahrungsmittelvergifter, Die Salmonella-Gruppe mit besonderer Berücksichtigung der —, F. Kauffmann (Kopenhagen), XV, 218 bis 275.
- Nervensystem: — Wirkstoffe, körpereigene s. d.
- Neuro- und Dermovaccine, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 43—47.
- Neusiedlungen, Die technischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkte für die Gestaltung ders. und die Herstellung der Neubauten von Heimen und bescheidenen Wohnungen, H. Chr. Nußbaum (Hannover), IV, 329—382.
- Ödem, malignes, s. Gasödemerkrankung, Wundinfektionen.
- Omegastoff, s. Wirkstoffe körpereigene.
- Organantigene und ihre biologische Spezifität in ihrer Bedeutung für Fragestellungen der normalen und pathologischen Biologie, Probleme und Tatsachen, Friedrich Graetz (Hamburg), VI, 397—591.
- Orientbeule, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 344—349.
- Papageienkrankheit in den Jahren 1931—1935, R. Pfaffenberg (Greifswald), XVIII, 250—331.
- s. Psittacosis.
- Pappataciefieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 361—363.
- s. Malaria.
- Paralyse, progressive: — Malariabehandlung, s. Unspezifische Therapie.
- Parasiten, s. a. Bartonellen.
- Paratyphaceen-Tierkrankheiten, W. Pfeiler (Bromberg), III, 289—335.
- Paratyphus, Fleischvergiftung und ihre Beziehungen zu einander, Gerhard Elkeles (Berlin-Charlottenburg), XI, 68—219.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 394.
- Parenterale Verdauungsvorgänge, s. Verdauungsvorgänge, Organantigene.
- Pellagra, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 370—371.
- Peripneumonie des Rindviehs, s. Lungenseuche.
- Persucht, s. a. Rindertuberkulose.

- Pest, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 378—387.
- Pfeiffers Influenzabacillus u. das Koch-Weekssche Bacterium, s. Koch-Weekssches Bacterium.
- Pferdeseuche, venerische, s. Beschälseuche.
- Phlebotomen, s. Orientbeule.
- Physiologie des Gesamtstoffwechsels, der heutige Stand der, E. Simonson, IX, 385.
- Piroplasmen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 415.
- Plasmodien, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 308—325, 415.
- Pleuropneumonia contagiosa bovom, s. Lungenseuche.
- Pneumokokken, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 407.
- Pneumokokkeninfektionen, Bakteriologie, Epidemiologie und spezifische Therapie der — des Menschen unter besonderer Berücksichtigung der Pneumonie, M. Gundel, XII, 132—267.
- Pocken, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 364—365.
- Pockendiagnose, morphologische, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 94—106.
- Pockenformen, leichte, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 47—51.
- Pockenimmunität, Wesen der, G. Sobernheim, VII, 169 bis 176.
- Pockenpustelinhalt, spezifische Gebilde im, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 95—98.
- Pockenvirus, Abarten des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 33—51.
- Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler (Rostock), VII, 1—132.
- Poliomyelitis anterior in Amerika, neuere Forschungen, J. G. Fitzgerald, I, 219 bis 230.
- Poliomyelitis anterior s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 366—369.
- Polmonera, s. Lungenseuche.
- Polysaccharide, bakterielle, E. Mikulaszek (Lwów), XVII, 415—496.
- Präcipitation bei Tuberkulose und Lepra, s. Serodiagnostik.
- Proteinkörpertherapie, Grundlagen der, Paul Kaznelson (Prag), IV, 249 bis 281.
- s. Leistungssteigerung.
- Unspezifische Therapie mit besonderer Berücksichtigung der, Martin Claus (Berlin), V, 329 bis 393.
- s. Unspezifische Therapie.
- Proteus vulgaris Hauser, Diagnose und menschenpathogenes Verhalten, Heinz Zeiß (Hamburg), V, 698—750.
- Protoplasmaaktivierung, s. Unspezifische Therapie.
- Protozen- und Spirochätenkrankheiten und ihre gegenseitigen Beziehungen, C. Schilling, IX, 124.
- Psittacosis (Papageienkrankheit) mit besonderer Berücksichtigung der Pandemie 1929—1930, Gerhard Elkeles und Enrique Barros, XII, 529—639. — Die — in den Jahren 1931—1935, R. Pfaffenberg (Greifswald), XVIII, 250 bis 331.
- Quintanaforschung, gegenwärtiger Stand der, H. Werner, III, 378—390.
- Rassenhygiene, Einführung in die, W. Schallmayer (Planegg-Krailling), II, 433 bis 532.
- Rauschbrand, s. a. Gasödeme.
- Recurrans, s. Malaria.
- Reiztherapie, s. Unspezifische Therapie.
- Retikuloendotheliales System, Die Bedeutung des — für die Infektion und Immunität, Claus W. Jungelblut, XI, 1—67.
- Revaccination, Antikörper und, s. Variola- und Vaccineimmunität, G. Sobernheim, VII, 164—166.
- Rheumatismus, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 365.
- Rickettsiosen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 371—378, 417—419.
- Rinder, Lungenseuche der, s. Lungenseuche.
- Rindertuberkulose, Bekämpfung der, H. Haupt (Dresden), IV, 397—432.
- Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 543—615.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 404.
- s. a. Malleus.
- Rückfallfieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 350—355.
- Ruhr, bacilläre, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 395—398.
- Rundwürmer, s. Würmer.
- Säuglingsschutz, s. Geburtenhäufigkeit usw.
- Säuglingssterblichkeit, Säuglingsschutz und Geburtenhäufigkeit in den ersten beiden Kriegsjahren, F. Rott (Berlin), II, 561 bis 621.
- Säurefeste Saprophyten, Franz Eichbaum (Frankfurt a. M.), XIV, 82—138.
- Salmonella-Gruppe, Die, mit besonderer Berücksichtigung der Nahrungsmittelvergifter, F. Kauffmann (Kopenhagen), XV, 218 bis 275.
- Saprophyten, Die tuberkelbacillen-ähnlichen, säurefesten —. Nachtrag zu Bd. XIV, 1933, Eichbaum, XV, 754.
- Scharlach und seine Beziehungen zu Streptokokken, Walther Lehmann, XII, 640—718.
- Schizotrypanum, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 332—334.
- Schlafkrankheitsbekämpfung, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 331—332.
- Schlamm, Abwasserreinigung mit belebtem, A. Seiser, IX, 343.
- Schulgesundheitspflege, Übersicht über den jetzigen Stand der, mit besonderer Berücksichtigung der

- durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse, Solbrig (Breslau), III, 221—228.
- Schutzimpfung, aktive und Epidemiologie der Diphtherie, Th. J. Bürgers (Königsberg), XVII, 231 bis 306.
- Experimentelle und epidemiologische Grundlagen der aktiven — gegen Tuberkulose, Erwin Berger, XII, 42—131.
- gegen Diphtherie, Stand der aktiven, E. Seligmann und H. Happe (Berlin), XI, 637—700.
- der Hunde gegen Wut, Josef Schnürer und Hans David (Wien), XI, 556 bis 636.
- gegen Tuberkulose mit B.C.G. nach Calmette-Guérin (F. Gerlach, Wien-Mödling), XI, 775—886.
- Schutzpockenlymphe, Die Gewinnung der —, A. Groth (München), X, 335—366.
- Schutzwirkung, chemische, der Haut, E. Jena, IX, 564.
- Schutz- und Heilimpfung gegen Tuberkulose, M. Klimmer (Leipzig), XIV, 1—81.
- Schwefel, Bedeutung für den Organismus, Helmuth Schreiber (Breslau), XIV, 271—296.
- Serodiagnose, s. Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 562 bis 578.
- der Syphilis mit aktivem Serum, C. Lange (Berlin), XV, 1—53.
- Serodiagnostik, Augenblicklicher Stand der — der Lues, R. Otto (Berlin) und G. Blumenthal (Berlin), XIII, 686—715.
- der Tuberkulose und Lepra (Agglutination, Präcipitation und Komplementbindung), zusammenfassende Studie über ihre Ergebnisse, W. Pfannenstiel (Frankfurt a. M.), VI, 103—232.
- Serologie der Influenza, Herbert Lubinski, VII, 229 bis 294.
- Serologische Reaktionen, Die Standardisierung von Heilseren, — — und Impfstoffen, C. Prausnitz (Breslau), X, 271—334.
- Serologischer Luesnachweis, W. Weisbach (Halle), VII, 616—640.
- Serumreaktionen, spezifische durch bakterielle Polysaccharide, s. Polysaccharide.
- Seuchen, Die verschiedenen Theorien über Entstehung und Erlöschen von — vom Standpunkt der öffentlichen Gesundheitspflege, Hermann Redetzky, XII, 465—528.
- Seuchenbekämpfung, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 460—462.
- Seuchenkurve, A. Gottstein (Berlin), XVI, 209—225.
- Sklerose, Krankheitserreger und Gewebsbefund bei multipler —. Vergleichend-histologisch - parasitologische Untersuchungen bei multipler Sklerose und anderen Spirochätosen, Gabriel Steiner, XII, 268—464.
- multiple, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 359—360.
- Sommerdiarrhöen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 398—399.
- Sozialhygienische Fürsorgebestrebungen, E. G. Dresel (Heidelberg), V, 791—867.
- Spezifität, biologische, der Organantigene in ihrer Bedeutung für Fragestellungen der normalen und pathologischen Biologie, Probleme und Tatsachen, Fr. Graetz (Hamburg), VI, 397—591.
- die, eine zusammenfassende Darstellung, J. G. Steeswijk, I, 395—406.
- Spirochäten, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 350—360, 416.
- Spirochäten- und Protozoenkrankheiten und ihre gegenseitigen Beziehungen, C. Schilling, IX, 124.
- Spirochätosen, Vergleichend-histologisch - parasitologische Untersuchungen bei multipler Sklerose und anderen —, Gabriel Steiner, XII, 268—464.
- Sportzwecke, Methodik und Durchführung ärztlicher Untersuchungen zu —, W. Kohlrausch (Berlin-Charlottenburg), X, 697—732.
- Standardisierung von Heilseren, serologischen Reaktionen und Impfstoffen, C. Prausnitz (Breslau), X, 271—334.
- Staphylokokken, Fermente und Giftstoffe der —, H. Groß (Hildesheim), XIII, 516—558.
- Staub- und Tröpfcheninfektion auf dem Luftwege, B. Lange, IX, 237.
- Stellungskrieg, Hygiene in dems., Erich Hesse, II, 1—108.
- Streptokokken, Scharlach und seine Beziehungen zu —, Walther Lehmann, XII, 640—718.
- s. Bakterien.
- Streptokokkenerkrankungen, Bakteriologie und Klinik der —, Walther Lehmann (Hamburg), XI, 220—353.
- Streptokokkenmastitis (der gelbe Galt), s. Insekten, M. Klimmer und H. Haupt (Leipzig), XI, 364—446 und Nachtrag 771—774.
- Syphilis, Sero-Diagnose der — mit aktivem Serum, C. Lange (Berlin), XV, 1—53.
- Kältehämoglobinurie und, s. Kältehämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 214—218.
- s. Luesnachweis, serologischer.
- Wismutbehandlung und -bekämpfung, C. Levaditi (Paris), XIV, 297—328.
- Syphilisdiagnostik, serologische, im Lichte der neueren Forschung, Traugott Baumgärtel (München), V, 475—531.
- Temperatur und Feuchtigkeit, Einfluß der, auf den Menschen, L. Teleky, IX, 295.
- Tetanus, s. Wundinfektionen.
- Therapie, s. Chemotherapie.
- unspezifische, mit besonderer Berücksichtigung der Proteinkörpertherapie, Martin Claus (Berlin), V, 329—393.
- Tierkrankheiten durch, Paratyphaceen bedingte, W. Pfeiler (Bromberg), III, 289—335.
- bakterielle, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten, durch E. Martini, VII, 419.

- Tierparatyphosen, Die, Rich. Standfuß (Potsdam), XV, 659—753.
- Tierpocken, Erreger der, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 36—43.
- Tierseuchen und sporadische Tierkrankheiten im Kriege, M. Reuter (Nürnberg), II, 668—747.
- Trachom, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 363.
- Trichinellen, Trichinose und ihre Abwehr, Georg B. Gruber (Innsbruck), VIII, 165—265.
- Trichinose, s. Trichinellen.
- Trinkwasserchlorung, s. Chlorung.
- Trinkwasserversorgung und Beseitigung der Abfallstoffe im Felde, Th. Fürst (München), II, 109—142.
- Tröpfchen- und Staubinfektion auf dem Luftwege, B. Lange, IX, 237.
- Tropen, Impfstoffbereitung in den, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 62—65.
- Trypanosomen s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326—332, 415—416.
- Tuberkuloseallergie, P. Kallós und L. Kallós-Deffner (Uppsala), XVII, 76—146.
- Tuberkulose, Allgemeines über Entstehung und Bekämpfung im Frieden und Krieg, Hans Much (Hamburg), II, 622—667.
- Die individuelle natürliche Widerstandsfähigkeit als Gestaltungsfaktor der — unter besonderer Berücksichtigung ihrer erblichen Grundlagen, B. Lange (Berlin), XVIII, 123—192.
- praktische Bedeutung der Immunität für die Behandlung und Prognose der, Hermann v. Hayek (Innsbruck), III, 113—163.
- Experimentelle und epidemiologische Grundlagen der aktiven Schutzimpfung gegen —, Erwin Berger, XII, 42—131.
- Immunität, J. Petruschky, I, 189—218.
- Schutz- und Heilimpfung gegen, M. Klimmer (Leipzig), XIV, 1—81.
- Tuberkulose, Serodiagnostik (Agglutination, Präcipitation und Komplementbindung) s. Serodiagnostik.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 404.
- Tuberkulosebekämpfung, s. Tuberkulosesterblichkeit.
- Tuberkuloseschutzimpfungen, A. Calmette und W. Schäfer, IX, 54.
- mit B.C.G. nach Calmette-Guérin (F. Gerlach, Wien-Mödling), XI, 775—886.
- Tuberkulosesterblichkeit, Die Ursachen des Rückgangs der — und die moderne Tuberkulosebekämpfung, M. Gundel (Heidelberg), XIII, 1—169.
- Tularämie, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 388.
- Tumoren, s. a. Krebsforschung.
- Typhusausbreitung durch den bacillenausscheidenden Menschen, neuere epidemiologische Erfahrungen, E. Schrader (Erlangen), III, 43—112.
- Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches, Geiger (Straßburg), III, 1—42.
- Typhusimmunisierung, Frederick P. Gay, I, 231—256.
- Typhus-Coligruppe s. Bakterien.
- Theorie der spezifischen — bei Infektionen, Amilcare Zironi (Mailand), XIV, 561 bis 617.
- Überempfindlichkeit, spezifische bei bösartigen Geschwülsten, A. Zironi (Mailand), XVII, 147—174.
- Ultravisiblen Virusarten, antigene Eigenschaften der, E. Schultz, IX, 184.
- Umstimmungsbehandlung, s. Unspezifische Therapie.
- „United Staates Public Health Service“, die wissenschaftliche Tätigkeit des hygienischen Laboratoriums des, J. G. Fitzgerald, I, 1 bis 27.
- Unspezifische Therapie: — Grundlagen der, Wolfgang Weichardt (Wiesbaden), XVI, 1—73.
- Vaccination und vaccinale Immunität, Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der, A. Groth und H. O. Münsterer (München), XVII, 1—75.
- Vaccine, Generalisierung des Virus der, G. Sobernheim, VII, 135—144.
- s. Influenzavaccine.
- Neuere Arbeiten über Variola und —, K. Arnold (München), X, 367—487.
- Vaccinebehandlung: — nichtspezifische, s. Unspezifische Therapie.
- Vaccineepitheliose der Kaninchenhornhaut s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 87—91.
- Variola, Generalisierung des Virus der, G. Sobernheim, VII, 135—144.
- und Vaccine, Neuere Arbeiten über —, K. Arnold (München), X, 367—487.
- Variolaepitheliose der Kaninchenhornhaut s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 91—94.
- Variola- und Vaccineimmunität, Wesen der, G. Sobernheim (Bern), VII, 133—183.
- Variola-Vaccineerreger, Generalisation des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 55—59.
- Die Züchtung des —, E. Haagen (Berlin), XVIII, 193—250.
- Variola-Vaccinevirus, Resistenz des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 65—69.
- Verdauungsvorgänge, parenterale, über den Stand der biochemischen Methoden zum Nachweis ders. (Abderhaldensche Reaktion, Weichardsche Reaktion und E. Rosenthals Serumdiagnose der Schwangerschaft), A. Rothacker, I, 423—459.
- Vererbung, s. Immunität.
- Verruga peruviana, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 365—366, vgl. a. Bartonellen.
- Veterinärmedizin, Chemotherapie in der, Walter Frei und Robert Ackeret, III, 336—377.
- Veterinärpolizei, s. Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 579 bis 580.

- Villikinin, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Virulenzprüfung des Impfstoffes, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 83—87.
- Virusarten, antigene Eigenschaften der ultravisiblen, E. Schultz, IX, 184.
- filtrierbare, R. Doerr (Basel), XVI, 121—208.
- Viruses, The in vitro cultivation of filterable —, G. Hardy Eagles (London), XIII, 620—640.
- Vitamine, Biologie der — und Hormone, Werner Kollath (Breslau), XIV, 382—435.
- Chemie der — und Hormone, Winterstein und Schön (Heidelberg), XIV, 436—537.
- Internationale Standards und Einheiten, W. R. Aykroyd (Genf), XIV, 376 bis 381.
- Vitamingedanke, Entwicklung des, in der Bakteriologie, M. Knorr (Erlangen), VII, 641—706.
- Volksschulhausneubau, Die Hygiene im modernen —, Walter Schnell (Halle), XI, 701—770.
- Weil-Felixsche Reaktion, Theorie, Methodik und Fehlerquellen, Georg Wolff (Berlin), V, 532—596.
- Weil-Felixsche Reaktion, s. Fleckfieber.
- Weilsche Krankheit, Walther Fromme-Dahlem, IV, 21 bis 99.
- Weilsche Krankheit: — s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 355—356.
- Wirkstoffe, körpereigene, R. Rigler (Frankfurt a. M.), XVI, 74—98.
- Wismut, Therapie und Prophylaxe der Syphilis, C. Levaditi (Paris), XIV, 297—328.
- Wohnungen, s. Neusiedlungen.
- Wolhynisches Fieber, s. Quintanaforschung.
- Wundinfektionen, anaerobe, Eug. Fraenkel, II, 376 bis 433.
- Würmer, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini (Hamburg), VII, 299—306, 413 bis 414.
- Wurmeier, mechanische Verbreitung von, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini (Hamburg) VII, 306.
- Wurmkrankheiten, s. Chemotherapie, Fortschritte der —.
- Wut, Die Schutzimpfung der Hunde gegen —, Josef Schnürer und Hans David (Wien), XI, 556—636.